

Ruth Clapauch

# Endocrinologia Feminina e Andrologia

Manual prático para endocrinologistas, ginecologistas,  
urologistas e médicos com interesse na área







# Endocrinologia Feminina e Andrologia



---

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

---



Ruth Clapauch

# Endocrinologia Feminina e Andrologia



Os autores deste livro e a AC FARMACÊUTICA LTDA., uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional, empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas (p. ex. site da Anvisa, do Bularium ou dos laboratórios farmacêuticos), de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Endocrinologia Feminina e Andrologia

Copyright © 2012 by

**AC FARMACÊUTICA**

**Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional**



Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da Editora.

Travessa do Ouvidor, 11  
Rio de Janeiro, RJ – CEP 20040-040

Alameda Arapoema, 659  
Barueri, SP – CEP 06460-080

Esta é uma publicação



**Diretor executivo e comercial:** Silvio Araujo | André Araujo  
**Editora executiva:** Natalie Gerhardt  
**Equipe editorial:** Carla Neves e Kamilla Loivos  
**Contatos:** [acfarmaceutica@grupogen.com.br](mailto:acfarmaceutica@grupogen.com.br) | [www.acfarmaceutica.com.br](http://www.acfarmaceutica.com.br)  
**São Paulo:** (11) 5641-1870 | **Rio de Janeiro:** (21) 3543-0770

Capa: AC FARMACÊUTICA  
Projeto gráfico e editoração eletrônica: WM Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE  
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

E46

Endocrinologia feminina e andrologia: manual prático para endocrinologistas, ginecologistas, urologistas e médicos com interesse na área / Ruth Clapauch [organização]. - São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2012.  
23 cm

1. Endocrinologia. 2. Endocrinologia ginecológica. 3. Andrologia. I. Clapauch, Ruth.

12-5188.

CDD: 616.4  
CDU: 616.4

037287



## ■ ORGANIZADORA

### Ruth Clapauch

Médica endocrinologista, PhD. Professora visitante da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Consultora do Setor de Endocrinologia Feminina do Hospital da Lagoa, Ministério da Saúde, RJ. Diretora do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM.

## ■ COLABORADORES

### Adriana Lofrano Porto

Professora-adjunta do Laboratório de Farmacologia Molecular da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – FS/UnB. Médica coordenadora do Ambulatório de Endocrinologia das Gônadas e Adrenais do Hospital Universitário de Brasília – HUB.

### Alexandre Hohl

Médico Endocrinologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Professor de Endocrinologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Presidente do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM – Gestão 2011/2012.

### Amanda Athayde

Professora-adjunta da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio e da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Diretora do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – DEFA-SBEM. Médica do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE-RJ.

### Ana Carolina Marchesini de Camargo

Professora-adjunta da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ. Doutora em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP/USP.

### Ana Rosa P. Quidute

Residência e Mestrado em Endocrinologia no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – HCRP/FMRP/USP. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará – HUWC/UFC.



**Andrea Glezer**

Pós-doutoranda pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Médica assistente da Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

**Andréa Ferreira**

Formada na Faculdade de Medicina da Fundação Universidade de Passo Fundo – FM/UFP/RS. Residência em Clínica Médica no Hospital São Vicente de Paulo em Passo Fundo – HSVP/RS. Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia no Hospital da Lagoa – Ministério da Saúde – Rio de Janeiro. Médica do Serviço de Endocrinologia do Hospital da Lagoa – Ministério da Saúde – Rio de Janeiro.

**Angela Maggio da Fonseca**

Livre-docente em Ginecologia. Professora-associada do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

**Carlos A. Bruguera**

Ex-presidente da Sociedade Argentina de Radiologia – SAR. Professor do curso de Ultrassonografia do Centro de Ensino de Buenos Aires (Argentina). Staff do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Carmen Regina Leal de Assumpção**

Médica com Especialização em Endocrinologia e Metabologia titulada pela Associação Médica Brasileira – AMB – e pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM/RJ. Médica estatutária do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE. Presidente do Centro de Estudos do Jayme Rodrigues – CEA. Coordenadora do ambulatório de Obesidade Infantil do mesmo Instituto – IEDE, de janeiro de 1983 - até o momento. Membro do Laboratório de Transporte de Membranas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Membro do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM/RJ. Doutora em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Estudo do Óxido Nítrico em plaquetas de adolescentes com Obesidade e Síndrome metabólica. Presidente do Comitê Científico da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia SBEM-RJ, Projeto Escola Saudável.

**Carolina Aguiar Moreira Kulak**

Professora-adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná – UFPR. Médica da Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR/SEMPR. Doutora em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná – UFPR – e pela Universidade Columbia – USA.

**Carolina Leão Oderich**

Médica Ginecologista e Obstetra. Mestre em Ciências Médicas.

**Carolina Sales**

Graduação médica pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU. Residência médica em GO com subespecialização em Reprodução Humana pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCRP/FMRP/USP. Mestrado e Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP/USP – na área de Reprodução Humana. Docente do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP/USP.

**Cássio Slompo Ramos**

Médico Voluntário do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR/SEMPR. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná – UFPR.

**César Eduardo Fernandes**

Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC. Presidente da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo – SOGESP.

**Claudio Teloken**

Professor Livre-docente de Urologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde – UFCSPA. Doutor pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Responsável pelo Programa de Residência em Urologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde – UFCSPA. Chefe da Disciplina de Urologia da Universidade



Federal de Ciências da Saúde – UFCSPA. Membro Titular da Academia Sul Riograndense de Medicina. Special Fellow pela Cleveland Clinic Foundation – Cleveland, OH – USA. Ex Pesquisador da Wayne State University, Detroit, MI – USA.

#### Dalisbor Marcelo Weber Silva

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná – UFPR. Residência de Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná – UFPR. Especialização em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade de São Paulo – USP. Fellow em Endocrinologia e Metabologia pelo CHU de Bordeaux – FR. Presidente da Comissão de Educação Médica Continuada da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Professor Convidado da Faculdade de Medicina da UNIVILLE – Joinville/SC. Diretor Científico da ABrASSO.

#### Daniel Alexandre Bottino

M.D., PhD. Professor-adjunto em Fisiologia Cardiovascular. Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular – BIOVASC. Departamento de Ciências Fisiológicas – DCF. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – IBRAG. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

#### Débora Vieira Soares

Professora-adjunta da Universidade Federal Fluminense – UFF. Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM.

#### Diogo Guarnieri Panazzolo

Médico Endocrinologista formado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FisClinex/UERJ.

#### Dolores P. Pardini

Mestre e Doutor em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Responsável pelo ambulatório de Climáterio da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Diretora do Depto de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM.

#### Domingos Bica

Mestre e Doutor em Cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Chefe do Serviço de Urologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – IPPMG/UFRJ. Especialização em Andrologia Pediátrica no Basler Kinderspital – Suíça. Especialização em Urologia Pediátrica no Children’s Hospital of Philadelphia – USA. Membro das Sociedades Brasileiras de Cirurgia Pediátrica e Urologia. Membro da American Academy of Pediatrics (Urology Section). Membro da International Children’s Continence Society – ICCS. Membro da Society of Pediatric Urology.

#### Elaine Maria Frade Costa

Professora Livre-docente da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Médica Supervisora de Equipe Técnica do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

#### Eliete Bouskela

M.D., PhD. Professora Titular em Fisiologia Cardiovascular. Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular – BIOVASC. Departamento de Ciências Fisiológicas – DCF. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – IBRAG. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ.

#### Ely Montarroyos Côrtes

Graduada pela Faculdade de Medicina pela Universidade Gama Filho – UGF. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Médica do Hospital Federal da Lagoa. Chefe do Setor de Infectologia do Hospital da Lagoa. Possui experiência na área de Medicina, com ênfase em Clínica Médica e Infectologia, atuando principalmente nos seguintes temas: HIV/AIDS, terapia antiretroviral, tuberculose outras doenças oportunistas em pacientes com HIV. Membro da Câmara Técnica de AIDS do CREMERJ Médica de Referência em Genotipagem do HIV do Ministério da Saúde.



**Erika Mendonça das Neves**

Pós-graduanda da Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Euderson Kang Tourinho**

Professor-adjunto e Doutor do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Chefe da seção de Diagnóstico por imagem do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Membro titular da Academia de Medicina do Rio de Janeiro – AMRJ. Coordenador da Câmara Técnica de Radiologia do Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro – CRM/RJ.

**Eveline G. P. Fontenele**

Residência em Endocrinologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Mestre em Endocrinologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Doutoranda em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFC. Médica assistente do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC/UFC.

**Gerson Carakushansky**

Professor-titular e Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Fellowship na Divisão de Endocrinologia e Genética da State University of New York (SUNY), Syracuse, NY.

**Gláucia M. F. S. Mazeto**

Responsável pela Disciplina de Endocrinologia Metabologizada Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Responsável pelos Ambulatórios de Tireopatias, Neoplasias da Tireoide e Medular – Hospital das Clínicas de Botucatu.

**Isaac Moise Yadid**

Diretor Médico da Primórdia Medicina Reprodutiva – Rio de Janeiro. Diretor Médico do Centro de Reprodução Humana Perinatal Barra – Rio de Janeiro.

**Isabela Bussade**

Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Professor da Pós-graduação em Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio/IEDE. Médica Pesquisadora Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares – GOTA/IEDE-RJ.

**Jaime Kulak Júnior**

Professor-adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – UFPR. Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP/USP – e Universidade de Yale – USA.

**José Antonio Miguel Marcondes**

Livre-docente em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FM/USP. Médico do Serviço de Endocrinologia e Coordenador do ambulatório de Síndromes Hiperandrogênicas do Hospital das Clínicas de São Paulo.

**Juliana Elmor Mainczyk**

Médica do serviço de Endocrinologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE.

**Laura S. Ward**

Mestre em Medicina e Doutor em Endocrinologia Clínica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Pós-Doutor em Genética Molecular na University of Cincinnati, USA tendo defendido Tese de Livre-Docência em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Professora Associada nível MS-5.III da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Presidente do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Representa o Brasil na World Thyroid Federation. Chefe do Laboratório de Genética Molecular do Câncer da FMC. Publicou 111 artigos em periódicos com seletiva política editorial. Escreveu 40 capítulos de livros. Orientou 51 projetos de Iniciação Científica, 21 de Mestrado e 10 de Doutorado, tendo supervisionado 3 pesquisadores em projetos de Pós-Doc.



**Lenora Maria Camarate Silveira Martins Leão**

Professora-adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Coordenadora da Disciplina de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ. Coordenadora do Ambulatório de Gônadas e Adrenal do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ.

**Lucia Henriques Alves da Silva**

Médica Endocrinologista, Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Mestranda em Fisiopatologia Clínica e Experimental do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FisClinex/UERJ

**Luciano de Melo Pompei**

Professor-afiliado da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC. Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC.

**Luiz Augusto Casulari**

Doutor em Endocrinologia pela Università degli Studi di Milano – Itália. Médico da Área de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB. Orientador dos cursos de Pós-graduação em Ciências Médicas e em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB.

**Luiz Augusto Giordano**

Médico da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Especialista em Endoscopia Ginecológica pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Diretor da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro – SGORJ.

**Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar**

Professor-adjunto de Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FCM/UERJ.

**Manoel R. A. Martins**

Professor-adjunto da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC/UFC.

**Marcelo Fernando Ronsoni**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Médico Endocrinologista pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Mestre em Cuidados intensivos e paliativos pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

**Marcelo Luis Steiner**

Professor-afiliado da Disciplina de Ginecologia da Faculdade Medicina do ABC, Santo André/SP. Doutor em Ginecologia pela Universidade Estadual Paulista – UNESP. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC – FMABC. Responsável pelo ambulatório de Osteoporose do Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher de São Bernardo de Campo – CAISM.

**Marcelo Vieira**

Andrologista do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital Perola Byington, dos Projetos ALFA e BETA, CEERH São Paulo, Célula Mater São Paulo, Reprofert São José dos Campos, Mater São José dos Campos. Mestre em Cirurgia pela Santa Casa de São Paulo. Chefe do Departamento de Andrologia-Infertilidade Masculina da Sociedade Brasileira de Urologia biênio 2012 - 2013.

**Marcello D. Bronstein**

Professor Livre-docente, Faculdade de Medicina da USP. Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FM/USP.

**Marcio Rutowitsch**

Professor e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado.



### Maria Celeste Osório Wender

Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Professora-associada de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul– UFRGS. Coordenadora do Ambulatório de Climatério e Anticoncepção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA. Professora da Pós-graduação em Medicina – Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul– UFRGS.

### Mariana Costa Silva

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Médica Residente do Programa de Residência Médica em Endocrinologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Aluna do curso de Mestrado Profissionalizante em Residência Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC.

### Maria do Carmo Borges de Souza

Diretora da Fertpraxis Reprodução Humana – RJ. Presidente da Rede Latinoamericana de Reprodução Assistida.

### Mario Gáspare Giordano

Professor Titular Emérito da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Membro Emérito da American Society for Reproductive Medicine. Membro Titular da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo. Membro da Comissão de Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia - SBM. Membro Titular da Federação Latino Americana de Ginecologia e Obstetrícia. Membro Emérito da New York Academy of Sciences.

### Mario Vicente Giordano

Professor da Disciplina de Ginecologia da Universidade Estácio de Sá – UNESA. Médico da Disciplina de Ginecologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Especialista em Endoscopia Ginecológica pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Diretor da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro – SGORJ.

### Marise Lazaretti-Castro

Livre-docente, professora-adjunta da disciplina de Endocrinologia e Chefe do Ambulatório de Doenças Osteometabólicas da Escola Paulista de Medicina – EPM.

### Marise Tinoco de Souza

Residência em Endocrinologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE. Mestre em Endocrinologia e Metabologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC-Rio. Especialista Titulado em Patologia Clínica pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência - SBPC.

### Mauri Carakushansky

M.D. Chefe da Divisão de Endocrinologia Pediátrica da Nemours Children’s Clinic, Orlando, Flórida. Professor-assistente de Pediatria da University of Central Florida, Orlando, Flórida. Professor-assistente de Pediatria da Florida State University, Tallahassee, Flórida. Ex-Fellow da Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Johns Hopkins Hospital., Baltimore, Maryland.

### Oswaldo Martins Rodrigues Junior

Diretor e Psicoterapeuta do Instituto Paulista de Sexualidade. Co-coordenador do Curso de Especialização em Psicoterapia com Enfoque na Sexualidade – CEPES – Instituto Paulista de Sexualidade desde 1999. Membro do Conselho Consultivo da WAS – World Association for Sexual Health – 2001-2009. Secretário Geral/Tesoureiro (2001-2005). Membro do Comitê Científico Internacional (2009-2013). Editor Chefe da revista “Terapia Sexual” (desde 1998), revista técnica de publicação semestral. Coordenador de Pesquisas do Grupo de Estudos e Pesquisas do InPaSex – GEPIPS. Autor do livro “O sexo que se vê” (Ed. Livro Pronto, 2012).

### Patricia Muszkat

Pós-graduanda da Divisão de Endocrinologia, Unidade de Metabolismo Ósseo e Mineral da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM.

### Paulo Antônio Oldani Felix

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Médico Assistente. Responsável pelo Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – HSE/RJ.



**Paulo Ferrez Collet-Solberg**

Professor-adjunto de Endocrinologia Pediátrica da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – FCM/UERJ. Presidente do Comitê de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro – SOPERJ. Membro do Comitê de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP.

**Paulo Mauricio Soares-Pereira**

Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Chefe do setor de Mastologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado – HSE – Ministério da Saúde. Coordenador de ensino e pesquisa do Centro de Estudos e Pesquisa da Mulher –CEPEM. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia – SBM. Título de habilitação em Mamografia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Membro da Câmara Técnica Especializada de Mastologia do Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro – CRM/RJ.

**Ricardo M. R. Meirelles**

Notório Saber pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio. Professor-associado de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio. Diretor do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE.

**Ricardo Mendes Alves Pereira**

Médico do Hospital Israelita Albert Einstein-SP e do Hospital Maternidade Santa Joana-SP.

**Ricardo Vasconcellos Bruno**

Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Chefe do Serviço de Reprodução Humana e Ginecologia Endócrina do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Diretor do Capítulo de Ginecologia e Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões Delegado para o RJ da Sociedade Brasileira de Climatério – SOBRAC – e da Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina – SOBRAGE.

**Rita Vasconcellos Weiss**

Graduação em Medicina UCISAL. Mestre em Endocrinologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Pesquisadora-visitante em Endocrinologia/Biologia Molecular da Universidade de Zurique, Suíça, 2006-2009. Professora da Escola Médica de Pós-graduação em Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio. Chefe do ambulatório de Endocrinologia Feminina do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglioni – IEDE.

**Roberto de Azevedo Antunes**

Hospital Federal dos Servidores do Estado. Diretor da Fertpraxis Reprodução Humana/RJ.

**Rodolfo Strufaldi**

Professor-afiliado da Disciplina de Ginecologia da Faculdade Medicina do ABC – FMABC, Santo André/SP. Doutor em Ciências da Saúde na Área de Ginecologia pela Faculdade de Medicina do ABC – FMABC. Mestre em Ciências da Saúde na Área de Ginecologia pela Faculdade de Medicina do ABC – FMABC. Coordenador Médico do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher de São Bernardo do Campo – CAISM.

**Rogério Bonassi Machado**

Professor-adjunto da Disciplina de Ginecologia e Chefe do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí – FMJ. Doutor em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

**Rosalina Jorge Koifman**

Medica pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado da Guanabara – UEG (atual UERJ). Mestre em Medicina Social, Universidad Autonoma Metropolitana Xochimilco, Cidade do México, México. Coordenadora do Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (1980-1990). Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. Coordenadora da Área de Concentração de Epidemiologia Ambiental do Programa de pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ (2006-2012). Pesquisadora Titular da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Bolsista de Produtividade do CNPq, Nível 2.



**Sergio Koifman**

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado da Guanabara – UEG (atual UERJ). Mestre em Medicina Social, Universidad Autonoma Metropolitana Xochimilco, Cidade do México, México. Doutor em Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Pós-doutor pela School of Occupational Health, McGill University, Montreal, Canadá. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ (2006-2012). Pesquisador Titular da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Bolsista de Produtividade do CNPq, Nível 1 A.

**Sidney Glina**

Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC. Chefe da Clínica Urológica do Hospital Ipiranga. Diretor do Projeto ALFA e Instituto H. Ellis.

**Tânia A. Sanches Sartori Bachega**

Professora-associada da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FM/USP. Médica Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMU/SP.

**Valéria Saraceni**

Graduada em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ. Gerente Técnica do Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN – da Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro – SMSDC-RJ. Colaboradora do Ministério da Saúde no Programa Nacional de DST e AIDS. Possui experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia e avaliação de serviços de saúde, atuando principalmente nos seguintes temas: HIV/AIDS, coinfeção TB/HIV, transmissão vertical do HIV, sífilis congênita e risco ocupacional aos patógenos sanguíneos. Coordenadora do Estudo THRio- TB/HIV no Rio de Janeiro, iniciado em 2005 em 29 unidades municipais de saúde com programa de AIDS, parte da iniciativa CREATE – Consortium to Respond Effectively to the the AIDS TB epidemic.

**Vânia Ravizzini Manoel Sondermann**

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Título de habilitação em mamografia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Membro da Comissão Especializada de Habilitação em Mamografia da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Coordenadora médica do setor de Imaginologia Mamária do Centro de Estudos e Pesquisa da Mulher – CEPeM.

**Vicente Renato Bagnoli**

Livre-docente em Ginecologia. Professor-associado do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FM/USP.

**Victoria Zeghbi Cochenski Borba**

Professora-adjunta de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC/UFPR. Médica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC/UFPR. Vice-presidente do Departamento de Metabolismo Ósseo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM. Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

**Walmir Coutinho**

Professor titular de Endocrinologia da Pontifícia Universidades Católica do Rio de Janeiro – PUC-Rio. Presidente Eleito da Associação Internacional para o Estudo da Obesidade. Chefe do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro – IEDE. Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

**Wellington Santana da Silva Júnior**

Graduado pela Universidade Federal do Maranhão – UFMA. Residência em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – HC/UFG. Residente de Endocrinologia e Metabologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione – IEDE.



# Apresentação

Ao longo de meu envolvimento com a Endocrinologia Feminina, desde 1992, e depois com a Andrologia, desde 2005, sempre recebi dos alunos pedidos de indicação de livros abordassem esses temas de maneira completa e atualizada, para acompanhar melhor os ambulatórios.

De fato, há excelentes livros estrangeiros e nacionais que abordam esse campo do conhecimento, escritos por renomados ginecologistas e urologistas. Há também excelentes livros de Endocrinologia geral que dedicam parte de seu índice aos problemas das gônadas.

Mas faltava uma obra que harmonizasse saberes sobre patologias específicas de gênero, feminino e masculino, com os olhares de todos os especialistas envolvidos nesses temas, em uma abordagem prática que pudesse ajudar ao médico que efetivamente lida com esses casos. Que abrangesse peculiaridades de outras patologias endócrinas, como obesidade, anorexia, distúrbios de tireoide, na esfera reprodutiva. Que, ao mesmo tempo, trouxesse temas mais afeitos à Ginecologia, como a doença fibrocística da mama e a endometriose, para o conhecimento do endocrinologista. Que falasse da disfunção erétil com a experiência do urologista. Que zelasse pelo futuro dos pacientes, ensinando a prevenir e a avaliar doença cardiovascular e o câncer. E que também abrisse novas janelas de interesse para quem aprecia a área, conscientizando-se do efeito da infecção pelo HIV e da influência dos desreguladores endócrinos no aparelho reprodutivo.

Portanto, misturar saberes da Endocrinologia, da Ginecologia, da Urologia e de outras especialidades, com o objetivo de proporcionar uma visão completa e objetiva da Endocrinologia Feminina e Andrologia, é o motivo principal deste livro.

Pedi e contei com a ajuda inestimável de experts em cada um dos assuntos abordados, que usaram seu conhecimento e sua dedicação para escrever seu melhor texto, voltado para a compreensão da patologia em foco e seu bom atendimento.

Espero que esta obra seja útil aos médicos em geral, e que sirva para otimizar e propagar o interesse no tratamento dos problemas de Endocrinologia Feminina e Andrologia!

# Agradecimentos

Às forças que fizeram este livro se concretizar:

À Editora GEN que me fez a proposta e o desafio de escrevê-lo; a toda a equipe editorial que, *e-mail* por *e-mail*, encaminhou convites, acompanhou e cobrou prazos, recebeu versões e revisões e, finalmente, diagramou e organizou os capítulos finais.

Aos autores que assumiram comigo este desafio e cuja qualidade de trabalhos tornaram esta obra primorosa.

Aos pacientes que forneceram a motivação para que esse projeto acontecesse.

Ao meu marido Edward e à minha filha Bruna, que sempre me deram todo apoio e compreensão, sem cobranças.

À disciplina que aprendi desde muito pequena.

Aos exemplos de integridade e realização que recebi de meu pai.

À herança equilibrada de carinho e de impulso/força de vontade para realizar de meus avós paternos.

À força divina, que nos direciona a agir visando o melhor para todos.



# Sumário

- 1** Desordens da diferenciação sexual, 1
- 2** Hiperplasia adrenal congênita, 27
- 3** Puberdade normal, 57
- 4** Puberdade precoce, 68
- 5** Puberdade atrasada, 82
- 6** Ginecomastia, 98
- 7** Anorexia nervosa, bulimia e seus efeitos no sistema reprodutivo, 109
- 8** Obesidade e seus efeitos no sistema reprodutivo, 121
- 9** Hipogonadismo feminino, 132
- 10** Hipogonadismo masculino no jovem, 151
- 11** Irregularidade menstrual: da menarca ao climatério, 164
- 12** Síndrome pré-menstrual, 177
- 13** Doença fibrocística/alterações funcionais benignas da mama, 186
- 14** Hiperprolactinemias, 200
- 15** Contracepção hormonal, 210
- 16** Acne e alopecia androgenética feminina, 226
- 17** Hirsutismo, 243
- 18** Síndrome dos ovários policísticos, 255
- 19** Endometriose, 269
- 20** Infertilidade do casal, 292
- 21** Endocrinologia da gravidez, 303
- 22** Associações entre doenças da tireoide e distúrbios reprodutivos, 318
- 23** Redução da libido, 337
- 24** Uso de andrógenos em mulheres, 347
- 25** Falência ovariana precoce, 360
- 26** Riscos e benefícios da terapia hormonal da menopausa, 375
- 27** Menopausa: a escolha da reposição hormonal, 392
- 28** Esteroides sexuais usados na terapia hormonal da menopausa, 401
- 29** Andropausa ou hipogonadismo masculino tardio, 417
- 30** Disfunção erétil, 429
- 31** Prevenção da osteoporose, 439
- 32** Osteoporose pós-menopausa, 448
- 33** Osteoporose em homens, 463

- 34** Avaliação do risco cardiovascular no homem e na mulher, 477
- 35** Esteroides sexuais e câncer ginecológico, 497
- 36** Esteroides sexuais e câncer no homem, 508
- 37** HIV e sistema endócrino, 514
- 38** Desreguladores endócrinos e eixo gonadal, 524
- 39** Imagens em Endocrinologia Feminina e Andrologia, 538

## **Caderno colorido**



# Desordens da diferenciação sexual

1

GERSON CARAKUSHANSKY  
DOMINGOS BICA  
MAURI CARAKUSHANSKY

## INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, os indivíduos portadores de uma diferenciação sexual atípica tornaram-se alvo de tabus, preconceitos, dúvidas, debates e estudos. No entanto, não se pode negar que, nas últimas décadas, houve significativa mudança na abordagem daquelas que, hoje, são conhecidas como Desordens do Desenvolvimento Sexual (DDS). Segundo um recente depoimento de Hughes,<sup>1</sup> ocorreu o que ele denominou uma verdadeira “revolução silenciosa”, tendo como fenômeno catalisador diversos fatores, como a revisão da nomenclatura usada, a nova classificação das causas das DDS e a motivação dos profissionais da saúde para trabalhar de forma multidisciplinar no atendimento dispensado a esses pacientes.

Por outro lado, também ocorreram importantes revisões e modificações no planejamento das cirurgias corretivas praticadas, em comparação com as que estavam em uso até a penúltima década do século passado. Alvo de intensa polêmica, aquelas cirurgias mutiladoras precoces geraram, inclusive, a insatisfação dos próprios pacientes que foram submetidos a elas durante a infância. Deu-se também maior ênfase às implicações éticas, sociais, psicológicas e legais que o diagnóstico de uma DDS costuma acarretar. A excelente monografia editada por Alice Dreger,<sup>2</sup> com o título “*A history of intersex: from the age of gonads to the age of consent*”, retrata todas as importantes mudanças, não só de conceitos, mas também de atitudes. Aliás, foi a própria Dreger, pesquisadora da Northwestern University, em Chicago, que lançou, em 2005, a proposta para que fosse adotada uma nova nomenclatura.<sup>3</sup>

Sob a denominação genérica de DDS encontra-se embutida uma grande diversidade de apresentações clínicas e um vasto leque de possibilidades diagnósticas, além de implicações prognósticas. Algumas DDS já se manifestam no nascimento, principalmente por meio de uma genitália ambígua, enquanto outras são diagnosticadas apenas na puberdade, devido ao atraso no aparecimento das características sexuais secundárias.

O grande desafio em relação aos pacientes nascidos com DDS é o de se conseguir chegar a um diagnóstico etiológico preciso no menor intervalo de tempo possível. A caracterização precoce desses pacientes possibilita, inclusive, a descoberta de situações emergenciais que colocam a criança em risco de morte, caso não tenha um atendimento imediato. Do mesmo modo, a eventual presença de um tumor gonadal associado a



algumas DDS merece atenção preventiva especial dos profissionais que acompanham esse tipo de paciente.

Finalmente, é bom lembrar que o aconselhamento genético familiar é de fundamental importância, sobretudo nos casos de DDS que, sabidamente, podem acometer vários membros de uma mesma família: a hiperplasia adrenal congênita (HAC), a deficiência de 5- $\alpha$ -redutase e a síndrome de insensibilidade aos androgênios, completa e incompleta (CAIS e PAIS).

## ■ FISIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Para que o leitor possa entender a fisiopatologia das principais DDS é necessário ter, pelo menos, um conhecimento básico sobre a fisiologia do desenvolvimento sexual. O nosso propósito é o de fazer apenas um relato muito sucinto sobre esse tópico, assim, aqueles que desejarem obter informações mais detalhadas devem procurar as boas fontes de consulta<sup>4-12</sup> que existem na literatura.

O processo do desenvolvimento sexual nos mamíferos se inicia no momento da fertilização, com o estabelecimento do sexo cromossômico do zigoto, e ele resulta da interação de vários genes, fatores transcricionais, hormônios e receptores hormonais. Alterações podem ocorrer em qualquer um desses componentes e vão ocasionar o aparecimento de diversos tipos de DDS.

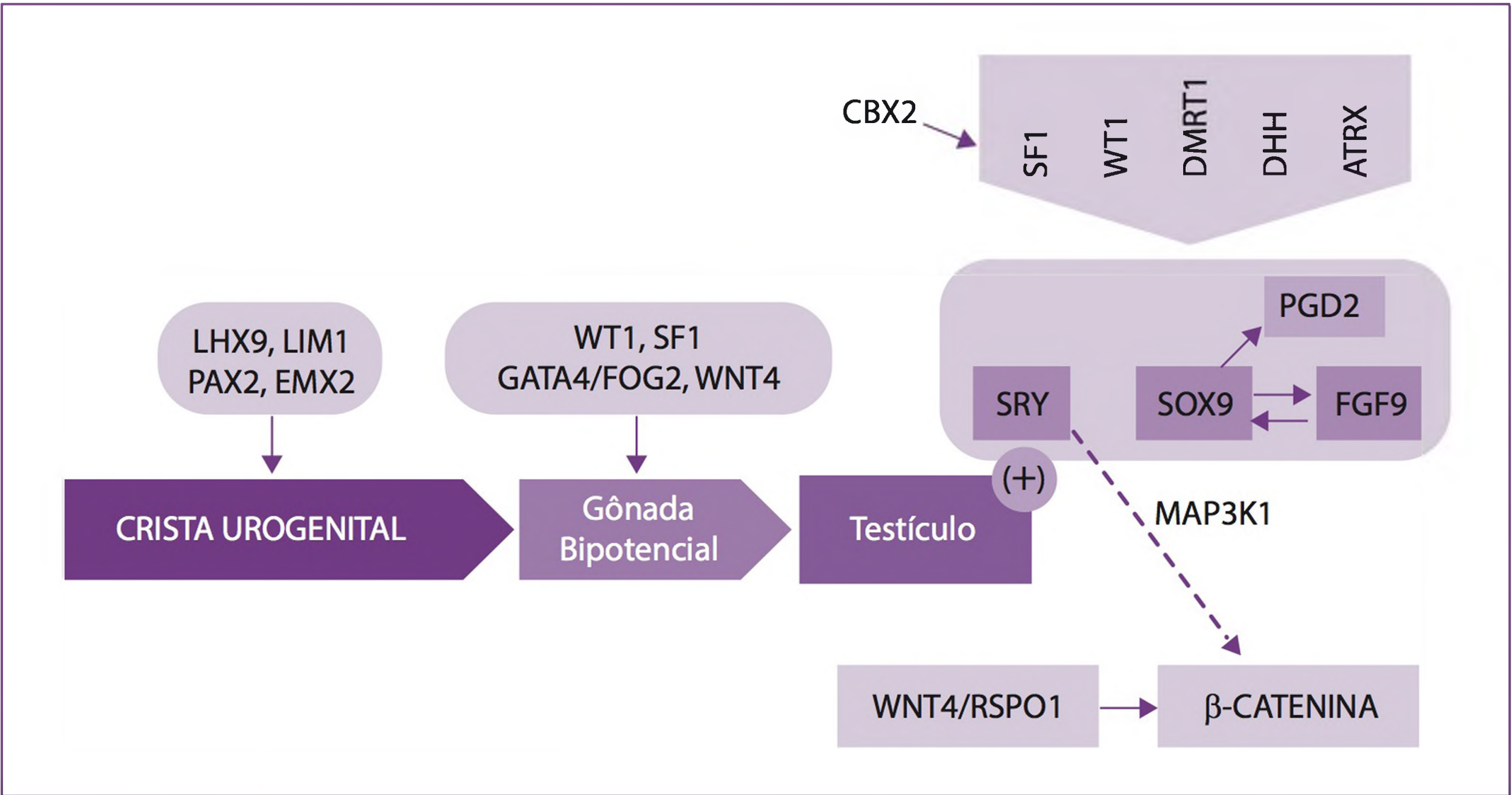
O sexo do indivíduo é determinado pelo sexo da gônada. Por esse motivo, o evento-chave primário do desenvolvimento sexual consiste na determinação do sexo gonadal, que, por sua vez, irá definir o desenvolvimento da gônada embrionária indiferenciada ou bipotencial em uma direção masculina ou feminina. O evento secundário do desenvolvimento sexual embrionário consiste na diferenciação das genitálias interna e externa pela ação de hormônios. Essa segunda etapa é denominada diferenciação sexual. Existem, portanto, 2 etapas distintas e sequenciais. Entender todos os meandros que envolvem a determinação e a diferenciação sexual representa um verdadeiro desafio tanto para os clínicos quanto para os pesquisadores.

A gônada bipotencial se origina na crista urogenital primitiva. Durante o estágio bipotencial, vários genes como WT1, SF1, LHX9, LIM1, PAX2, GATA4, EMX2 e WNT4 se expressam nas cristas gonadais (Figuras 1.1 e 1.2). Todos eles são necessários para o desenvolvimento gonadal normal em ambos os sexos, sendo a dosagem gênica e o nível de expressividade relativa que eles exercem um importante diferencial para estabelecer o caminho da determinação sexual que as gônadas irão seguir.

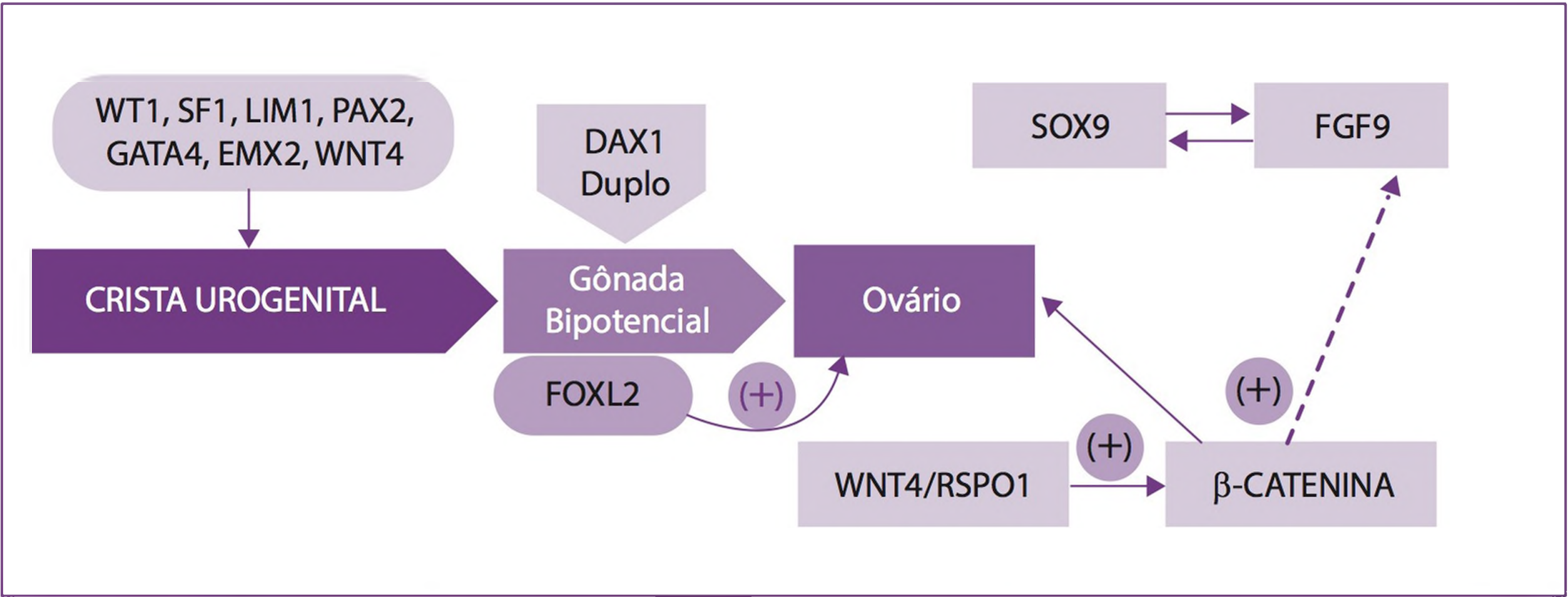
### ■ Diferenciação masculina

Os fatores que desempenham um papel importante na diferenciação testicular estão delineados na Figura 1.1. O primeiro passo envolve a interação de vários fatores de transcrição e células sinalizadoras. O gene DAX1, localizado no cromossomo X (Xp21), é necessário para o desenvolvimento das gônadas em ambos os sexos. Para a formação do cordão testicular, a presença de uma única cópia deste gene é o desejável, pois, ao contrário do que ocorre na formação do ovário, o excesso de expressão dele (dose dupla) em um feto XY agiria como um fator antagônico para a formação testicular. O mesmo fato acontece quando existe uma expressão exagerada do gene autossômico WNT4 em fetos masculinos, podendo até provocar uma reversão do sexo no sentido feminino.





**FIGURA 1.1** Fatores que atuam na diferenciação testicular. Vários genes são necessários para a ativação do SRY, incluindo WT1, SF1, GATA4/FOG2 (modificado de Öçal G.<sup>28</sup>).



**FIGURA 1.2** Fatores que atuam na diferenciação ovariana sob a ação de LIM1, FOXL2, RSPO1 e WNT4 (modificado de Öçal G.<sup>28</sup>).

A identificação da região determinante do sexo no cromossomo Y (gene SRY) representou uma descoberta de suma importância para o esclarecimento do mecanismo da determinação do sexo gonadal masculino. O indutor sexual masculino SRY está localizado no braço curto do cromossomo Y (Yp11.3), sendo ele o que codifica um fator de transcrição único que, ao redor da sexta semana de gestação, ativa uma via facilitadora da formação testicular.<sup>4-6</sup>

Duas décadas após o SRY ser considerado como a principal chave na determinação testicular, as evidências indicam que o controle da gonadogênese é um processo muito mais complexo do que se imaginava, já que existe um número ainda indefinido de genes autossômicos ou ligados ao X, que atuam antes (*upstream* genes) e depois (*downstream* genes) da determinação testicular, formando uma verdadeira cascata de transcrição (Figura 1.1).



As interações dos diversos genes envolvidos no complexo mecanismo da cascata da determinação sexual masculina foram gradualmente esclarecidas nos últimos anos. Sabe-se agora que a expressão de vários fatores, como WT1, CBX2 (M33), SF1 e GATA4/FOG2 é crucial para a ativação do SRY. Quanto ao gene autossômico SOX9, ele é um fator transcricional, membro da família dos genes SOX, que contém um núcleo HMG box semelhante ao do gene SRY. Em seres humanos, o gene SOX9 está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q24).

O gene SOX9 se expressa nos testículos em desenvolvimento e também nas condensações mesenquimais precursoras de cartilagens e ossos. Estudos da expressão do gene SOX9 em camundongos demonstraram que ele atua com um nível baixo de expressão nos primórdios gonadais femininos e masculinos, mas que sua presença persiste apenas nas células de Sertoli, pois vai desaparecendo no tecido ovariano. Portanto, ele é considerado essencial para o desenvolvimento inicial do testículo e está sujeito à regulação de diferentes genes, entre os quais o PGD2 e o FGF9 (Figura 1.1). Esses 2 genes garantem a manutenção da expressão do SOX9 por meio de um estímulo positivo sobre as gônadas XY.<sup>7</sup>

O antagonismo entre as vias de sinalização WNT4/ $\beta$ -catenina e FGF9/SOX9 regula o balanço entre as vias ovariana e testicular no processo de determinação e diferenciação gonadal. Quando o equilíbrio entre os sinais emitidos pelos genes FGF9 e WNT4/RSPO1/ $\beta$ -catenina pende a favor do gene FGF9, abre-se um caminho favorável para a determinação no sentido masculino. Por outro lado, os genes DMRT1, ATRX e DHH e vários genes autossômicos estão também envolvidos na determinação testicular.<sup>4</sup>

O segundo passo da diferenciação sexual masculina é um processo menos complexo e mais fácil de ser compreendido. A produção do hormônio antimülleriano (AMH), pelas células de Sertoli, e de androgênios, pelas células de Leydig, em uma concentração favorável e no tempo certo e bem-definido de atuação são fatores essenciais para a indução da diferenciação sexual masculina por meio de um processo hormônio-dependente. O AMH vai atuar no seu receptor localizado nos dutos Müllerianos, ocasionando a regressão dessas estruturas. O fator esteroideogênico e receptor nuclear 1 (SF1), que é uma das principais proteínas envolvidas na diferenciação gonadal de mamíferos, além de ter uma participação na determinação testicular, também atua como regulador da expressão do AMH nas células de Sertoli.

A testosterona (T) atua no receptor androgênico (AR) presente nos dutos Wolffianos, induzindo a formação de epidídimo, dutos deferentes e vesículas seminais. As células de Leydig também produzem o fator 3 insulina-símile (INSL3, “relaxin-like factor”), que tem a capacidade de facilitar a descida dos testículos até a bolsa escrotal. Além disso, a T é convertida em di-hidrotestosterona (DHT), que vai atuar no receptor androgênico da próstata e da genitália externa, ocasionando a virilização.

## ■ Diferenciação feminina

Os fatores envolvidos na diferenciação ovariana estão delineados na Figura 1.2. Na ausência do indutor SRY, as células precursoras de suporte diferenciam-se em células granulosas, dando partida para a formação do ovário.

O gene DAX1, como comentamos anteriormente, é necessário tanto para o desenvolvimento testicular quanto para o ovariano, com a ressalva de que uma expressão mais forte dos genes DAX1 e WNT4/RSPO1 antagonizam a formação testicular.



Nas gônadas XX, o gene WNT4 exerce um papel dominante, que vai resultar na indução da  $\beta$ -catenina, fazendo com que ocorra um silenciamento dos genes FGF9 e SOX9 (Figura 1.2). Ao que tudo indica, a via sinalizadora WNT4 exerce uma importante função no desenvolvimento e na manutenção do ovário, na regulação da formação dos dutos Müllerianos e na esteroidogênese ovariana.<sup>8,9,10</sup> Além de o gene WNT4 parecer ter uma ação fundamental no desenvolvimento do sistema reprodutivo, ele também atua na formação das glândulas adrenais e pituitária e dos tecidos mamários.

O RSPO1 é considerado outro gene essencial para a determinação sexual, já que ele é responsável pela proteína R-Spondina 1 (RSPO1), necessária à expressão do gene WNT4 na gônada XX, e que age como um regulador-chave da  $\beta$ -catenina na determinação sexual feminina. Verificou-se que mutações causadoras de perda de função no gene RSPO1 humano resultam na formação de ovotéstis no feto XX.<sup>11</sup>

Os genes WNT4, RSPO1 e  $\beta$ -catenina parecem ter atividades pró-ovariana e antitesticular desde os primórdios da vida embrionária. Já o gene FOXL2 se expressa desde cedo no interior da crista genital do feto, assim como no ovário pós-natal e na vida adulta.

Quanto ao desenvolvimento da genitália feminina, os dutos Müllerianos irão formar as trompas, o útero e os dois terços superiores da vagina. Na mulher, o tubérculo genital transforma-se em clitóris, enquanto as pregas labioescrotais irão formar os lábios maiores e as pregas uretrolabiais darão origem aos lábios menores. Esses fatos acontecem entre a 14<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> semanas de gestação.

## ■ EPIDEMIOLOGIA

Os estudos sobre a prevalência da genitália ambígua mostram resultados conflitantes. Um dos pontos que poderia explicar a diferença de opiniões está no critério utilizado para caracterizar a sua presença. Ao reunirmos todas as causas de genitália ambígua, a incidência global alcança a marca de 1 caso para cada 4.500 nascimentos.<sup>12</sup> Blackless *et al.*<sup>13</sup> assinalaram que “casos limítrofes” de dismorfias sexuais caracterizadas por um discreto grau de virilização em fetos femininos ou uma discreta e incompleta virilização em fetos masculinos podem ser encontrados em 2% de nascimentos vivos. No entanto, Sax<sup>14</sup> fez críticas ao estudo de Blackless e concluiu que, se fossem utilizados critérios mais rígidos para caracterizar uma verdadeira ambiguidade genital, a real prevalência ficaria em torno de 0,018%, ou seja, quase 100 vezes menor do que a prevista por aquele pesquisador.

No Brasil, pouquíssimos dados epidemiológicos dizem respeito aos pacientes com genitália ambígua. No Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), hospital referência para estes casos no estado do Rio de Janeiro, Andrade *et al.*<sup>15</sup> realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes atendidos entre 1981 e 2006, em que foram selecionados 62 prontuários pertencentes a pacientes que preenchem os requisitos clínicos de caracterização de ambiguidade genital. Ao calcular a prevalência dessa condição naquela instituição, cujo número total de pacientes em acompanhamento estava ao redor de 70 mil, o pesquisador observou que ela era equivalente a 0,88:10.000. Apesar do viés de amostragem utilizada, representa um número bastante significativo comparando-se à prevalência encontrada por Sax (0,0018%).<sup>14</sup>



Nos Estados Unidos, a frequência varia com o tipo etiológico da DDS. A hiperplasia adrenal congênita (HAC) constitui a causa mais comum de genitália ambígua e acomete 1 em cada 14.500 recém-nascidos. A disgenesia gonadal mista (DGM) é considerada a segunda causa mais frequente.

A associação de criptorquidia com hipospádia, integrada a um falo que parece ser um pênis deve alertar o médico para a possibilidade de estar diante de uma DDS. Em 1999, Kaefer *et al.*<sup>16</sup> avaliaram 79 crianças que apresentavam essas características no Children's Hospital Boston, que pertence à Escola de Medicina da Harvard University, e verificaram que a incidência de DDS chegou a um patamar de 32%, quando a criptorquidia era bilateral, e de 30%, quando era unilateral. De forma análoga, quanto mais grave era a hipospádia, maior era a probabilidade de que existisse uma DDS subjacente. Portanto, em casos como esses, de dúvidas, é mais seguro encaminhar a criança para um serviço especializado com a finalidade de obter uma avaliação diagnóstica confiável.

## DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO

Sem o uso de critérios rígidos, toda vez que uma genitália tiver aspecto indeterminado e não permitir o reconhecimento do sexo da criança pela simples visualização diz-se, literalmente, que ela é uma genitália ambígua. Essa é uma situação delicada, que jamais permite arriscar um palpite sobre o sexo da criança, já que uma genitália ambígua pode significar que a criança é uma menina que sofreu uma significativa virilização fetal, ou um menino que, por algum motivo, evoluiu com um déficit de virilização. Para que não haja um comprometimento prévio do profissional da saúde em relação ao possível sexo da criança, é aconselhável o uso de termos neutros, tais como falo ou *falus* (do latim *phallus*) e eminências labioescrotais.

Nos casos duvidosos, em que é necessária uma definição mais precisa, o critério diagnóstico proposto por Danish<sup>17</sup> em 1982 é um dos mais citados na literatura – com a vantagem de ser facilmente aplicável na prática médica – e tem sido bastante divulgado e utilizado no Brasil.<sup>15,18</sup> Segundo esse critério, existe uma ambiguidade genital quando estiver presente qualquer uma das características listadas a seguir:

- **Em uma genitália com aparência masculina:** (1) gônadas não palpáveis; (2) tamanho peniano esticado abaixo de - 2,5 desvios-padrão em relação à média para a idade (Tabela 1.1); (3) gônadas pequenas, ou seja, maior diâmetro inferior a 8 mm; (4) presença de massa inguinal (que poderá corresponder a útero e trompas rudimentares); (5) hipospádia.
- **Em uma genitália com aparência feminina:** (1) diâmetro clitoriano superior a 6 mm; (2) gônada palpável em saliência labioescrotal; (3) fusão labial posterior; (4) massa inguinal que possa corresponder a testículos.

Ainda de acordo com Danish,<sup>17</sup> qualquer das alterações mencionadas é suficiente para suspeitar de ambiguidade genital.



**TABELA 1.1** Tamanho peniano (em cm) para diferentes idades

Idade	Média ± DP	Média - 2,5 DP
RN de 30 semanas	2,5 ± 0,4	1,5
RN de 34 semanas	3,0 ± 0,4	2,0
RN de termo	3,5 ± 0,4	2,5
0-5 meses	3,9 ± 0,8	1,9
6-12 meses	4,3 ± 0,8	2,3
1-2 anos	4,7 ± 0,8	2,6
2-3 anos	5,1 ± 0,9	2,9
3-4 anos	5,5 ± 0,9	3,3
4-5 anos	5,7 ± 0,9	3,5
5-6 anos	6,0 ± 0,9	3,8
6-7 anos	6,1 ± 0,9	3,9
7-8 anos	6,2 ± 1,0	3,7
8-9 anos	6,3 ± 1,0	3,8
9-10 anos	6,4 ± 1,1	3,7
10-11 anos	13,3 ± 1,6	9,3

DP: desvio-padrão, RN: recém-nascido.

Durante um longo período de tempo os “estados intersexuais” foram subdivididos em 3 principais grupos: aqueles que eram associados a uma disgenesia gonádica; os que tinham uma ligação com subvirilização em indivíduos com cariótipo 46,XY; e os que eram associados a uma virilização pré-natal em indivíduos com cariótipo 46,XX. Porém, na primeira década deste século, a nomenclatura que descreve a diferenciação sexual atípica começou a sofrer mudanças.<sup>3</sup>

Um grupo formado por 50 pesquisadores representando 2 sociedades médicas, a norte-americana *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) e a *European Society for Pediatric Endocrinology*, elaborou um documento, em consenso, propondo uma nova classificação para as diferenciações sexuais atípicas.<sup>19</sup> Além de sugerir a eliminação de termos como “intersexo”, “hermafroditismo” e “pseudo-hermafroditismo”, a nova proposta sugeriu que o termo genérico “desordens intersexuais” fosse substituído por “desordens da diferenciação sexual” (DDS). A justificativa para essas mudanças foi a de que o termo “intersexo” teria uma conotação pejorativa, criando a suposição de que um indivíduo rotulado dessa forma tivesse um sexo neutro, intermediário entre o masculino e feminino. Além disso, o termo “hermafroditismo verdadeiro”, que fazia parte de uma categorização clássica, usada desde o século 19, tomando como base o tipo de gônada presente no paciente, foi substituído por “DDS ovariotesticular 46,XY”, “DDS ovariotesticular 46,XX” e “DDS ovariotesticular cromossômico” (“quimerismo” 46,XX/46,XY ou mosaicismo 45,X/46,XY).<sup>12,13</sup>

As desordens que integram atualmente o grupo das DDS estão listadas na Tabela 1.2. Elas basicamente se subdividem em 3 subgrupos:

- DDS com alterações nos cromossomos sexuais.
- DDS com cariótipo 46,XY (distúrbios do desenvolvimento testicular ou distúrbios na síntese ou na ação androgênica.
- DDS 46,XX (distúrbio do desenvolvimento ovariano ou excesso de androgênio fetal).

Pode-se observar na Tabela 1.2 que algumas DDS não se encaixam plenamente em apenas 1 subgrupo específico, por isso foram incluídas em mais de 1 subgrupo.<sup>19,20</sup>

**TABELA 1.2** Desordens do desenvolvimento sexual

DDS com anomalias dos cromossomos sexuais	DDS 46,XY		DDS 46,XX		
Turner 45,X e variantes  Klinefelter 47,XXY e variantes  DGM 45,X/46,XY  DDS ovariotesticular cromossômica	Desordens do desenvolvimento testicular	Desordens da síntese/ação androgênica	Desordens do desenvolvimento ovariano	Excesso androgênico fetal	
				HAC	Não HAC
				Deficiência de 21-OH	Def. de aromatose
	Disgenesia gonadal completa	Defeito da síntese androgênica	DDS ovariotes-ticular	Deficiência de 11-OH	Defeito no gene POR
	Disgenesia gonadal completa	Defeito no receptor LH Insensibilidade androgênica	DDS testicular (SRY+)		Origem materna
	Disgenesia gonadal parcial	Deficiência de 5α-redutase	Disgenesia gonadal		Luteoma
	DDS ovariotesti- cular	Desordens do AMH			Iatrogênico
		Disruptores endócrinos			
		Extrofia da cloaca			

DGM: disgenesia gonadal mista, DDS: desordens do desenvolvimento sexual, AMH: hormônio antimülleriano, HAC: hiperplasia adrenal congênita

**Desordens do desenvolvimento sexual com anomalias dos cromossomos sexuais**

Esse primeiro subgrupo de DDS está associado à presença de anomalias cromossômicas numéricas, capazes de produzir um desenvolvimento gonadal anormal.<sup>18-20</sup> Fazem parte dele a síndrome de Turner, com suas variantes, e a síndrome de Klinefelter, também com suas variantes.



Anteriormente, afirmava-se que a maioria dos pacientes que pertencem a esse subgrupo eram portadores de disgenesias gonadais.<sup>19</sup> As gônadas disgenéticas são formadas, principalmente, por tecido fibroso sem função hormonal, e não são capazes de produzir gametas.

Quando um testículo é formado de modo rudimentar, ele costuma ser chamado de testículo disgenético. Quando isso acontece com o ovário, ele é conhecido como gônada em fita. Indivíduos que possuem gônadas com essas características e que são portadores de um cromossomo Y na sua constituição cromossômica terão maior propensão para desenvolver, em alguma época de suas vidas, um tumor gonadal.<sup>21</sup>

Nos pacientes com disgenesia gonadal mista (DGM) que apresentam um cariótipo 45,X/46,XY, as manifestações clínicas são muito variáveis, indo desde uma virilização parcial com uma genitália ambígua ao nascimento, até um fenótipo masculino ou feminino aparentemente normal. A característica mais comum dos pacientes com DGM é o desenvolvimento assimétrico dos testículos, geralmente com a presença de um testículo disgenético unilateral combinado a uma gônada em fita contralateral.<sup>22</sup> Assimetria tanto da genitália interna quanto da externa também pode estar presente nesses pacientes.

Crianças com DGM que receberam uma designação masculina do sexo costumam apresentar criptorquidia, disgenesia testicular parcial e hipospádia. Em geral, elas possuem uma persistência de estruturas de Müller. Já nos casos cujo sexo foi designado como feminino existem graus variados de virilização, e essas crianças podem exibir estigmas próprios da síndrome de Turner. Nestes pacientes, o útero é de tamanho variável e o grau de diferenciação da genitália interna é inconstante. A baixa estatura pode estar presente em alguns pacientes.

A exemplo do que acontece na síndrome de Turner, a existência de uma linhagem celular 45,X em pacientes com DGM costuma estar associada a alterações estruturais do cromossomo Y (geralmente, Y dicêntrico ou em anel), sendo que essas anomalias cromossômicas podem causar um importante impacto no fenótipo do paciente, dependendo da região do Y afetada na sua estrutura.<sup>23</sup> Sabe-se que cerca de um terço dos pacientes com DGM e uma linhagem 45,X/46,XY desenvolve tumores de células germinativas, como gonadoblastoma e disgerminoma.<sup>22,23</sup> O gonadoblastoma é um tumor pouco comum na população geral, porém ele se torna importante pelo fato de possuir um notório potencial para sofrer transformação maligna.<sup>23</sup>

Recentemente, nossa equipe teve a oportunidade de acompanhar o caso de um recém-nascido com DGM, com hipospádia e outras alterações da genitália externa. O cariótipo de sangue periférico dessa criança mostrou que existia um mosaicismos em que, além da linhagem 45,X, havia uma segunda linhagem na qual o cromossomo Y estava ausente, porém, no seu lugar havia um minúsculo fragmento cromossômico de origem desconhecida. Foi, então, realizado um estudo molecular com utilização de sondas específicas, o qual permitiu esclarecer que esse pequeno fragmento correspondia, na realidade, ao braço curto do cromossomo Y do paciente. Como o gene SRY está situado justamente no braço curto do cromossomo Y, a criança podia apresentar uma diferenciação no sentido masculino, ainda que houvesse algumas falhas na formação da sua genitália externa. Mesmo assim, decidiu-se, de comum acordo com a família, que a opção de sexo social mais apropriada para essa criança seria o masculino. Para a decisão levou-se em consideração, inclusive, o fato de essa criança não ter nenhuma chance de vir a ser fértil na vida adulta. Isso porque ela era portadora de uma deleção completa do braço longo do cromossomo Y que, sabidamente, é o local onde estão



situadas as regiões que contêm informações genéticas responsáveis pela produção e maturação dos espermatozoides.

Em relação ao subgrupo das DDS ováriotesticulares cromossômicas (tipo mosaico), ele está associado à presença concomitante de tecido ovariano e testicular na mesma gônada ou em gônadas opostas, a exemplo do que acontece com as DDS ováriotesticulares com padrão cromossômico 46,XX e 46,XY.

### ■ **Desordens do desenvolvimento sexual XY**

Este segundo subgrupo de DDS, anteriormente denominado de pseudo-hermafroditismo masculino, engloba indivíduos que são geneticamente masculinos (XY), mas que sofreram falhas durante o processo de virilização fetal. Essas falhas podem ter sido o resultado de alterações que ocorreram durante o desenvolvimento testicular, como também de alterações na síntese ou na ação androgênica. A genitália desses pacientes pode variar de feminina a ambígua. Na maioria deles, as gônadas masculinas são palpáveis.

Trata-se de um subgrupo etiológico bastante heterogêneo. Além disso, nesse subgrupo a avaliação diagnóstica é mais complexa do que no anterior e, mesmo após exaustiva busca, existe um percentual significativo de casos nos quais não se consegue chegar a um diagnóstico etiológico.

As 3 desordens mais prováveis situadas nesse subgrupo são a disgenesia testicular, os defeitos enzimáticos na síntese da T e a falta de resposta de efetores periféricos à ação hormonal.

Anomalias na expressão dos genes envolvidos na cascata da determinação testicular podem causar tanto distúrbios do desenvolvimento gonadal – e, consequentemente, na produção de uma disgenesia gonadal nas formas completa ou parcial (com ou sem fenótipo sindrômico) –, quanto uma DDS ováriotesticular ou uma síndrome de regressão testicular (TRS).

A disgenesia gonadal completa (DGC), também conhecida como disgenesia gonadal pura, pode estar presente em indivíduos XY ou XX que apresentam um fenótipo feminino e não possuem ambiguidade genital. Já a disgenesia gonadal incompleta (DGI) é encontrada em indivíduos XY e sem mosaicismo, que apresentam ambiguidade genital. Nesses indivíduos, existe uma diferenciação testicular parcial, com túbulos seminíferos associados a áreas similares ao estroma ovariano. A genitália interna consiste de uma combinação de dutos Müllerianos e Wolffianos.

Alterações que resultam em um desenvolvimento testicular parcial podem dar lugar a um amplo espectro de virilização incompleta. Seria o caso de uma mutação no gene WT1, que resulta na síndrome de Denys-Drash (sem útero) ou na síndrome de Fraser (com útero). Ela se caracteriza pela presença de uma disgenesia gonadal parcial (DGP), com cariótipo 46,XY, além de uma severa disfunção renal com ou sem a presença de um tumor de Wilms associado.<sup>24</sup>

Em relação aos defeitos de síntese da T, 3 enzimas são comuns à via sintética do cortisol (P450scc, 3BHSD tipo 2 e 17- $\alpha$ -hidroxilase), enquanto 2 enzimas são exclusivas da via sintética de T (17,20 desmolase e 17BHSD tipo 3).

Sabe-se que alterações na enzima P450 oxirredutase causadas por mutações no gene POR também repercutem na síntese androgênica, sendo que nesta eventualidade, crianças de ambos os sexos são gravemente afetadas, além de nascerem com uma genitália ambígua. Os meninos são subvirilizados devido a uma atividade defeituosa



da 17,20 liase de P450c17. O gene responsável está localizado no braço longo do cromossomo 7 (7q11.2).

No defeito de síntese da T, existe uma elevação do precursor imediato ao bloqueio, o que facilita a identificação do defeito enzimático. O mesmo não acontece na disgenesia testicular ou na hipoplasia das células de Leydig, nas quais não haverá elevação das substâncias precursoras. A aplasia/hipoplasia das células de Leydig é causada por anormalidades no receptor hCG/LH.

Distúrbios do AMH e nos seus receptores resultam na síndrome dos dutos müllerianos persistentes (PMDS). Esta síndrome segue um modelo de herança autossômica recessiva limitada ao sexo, causada por uma mutação no gene AMH ou no gene do receptor AMH.

Finalmente, a deficiência de 5- $\alpha$ -redutase tipo 2, que provoca um defeito na conversão de T em DHT, assim como a forma parcial da insensibilidade androgênica (PAIS) vão resultar em distúrbios da ação androgênica e, conseqüentemente, na presença de ambiguidade genital proveniente da virilização prejudicada que existe nesses pacientes.<sup>25,26</sup>

## ■ Desordens do desenvolvimento sexual XX

O terceiro subgrupo de DDS corresponde ao que era anteriormente conhecido como “pseudo-hermafroditismo feminino”. Ele é composto por patologias resultantes de desordens do desenvolvimento ovariano e do excesso de produção de androgênios fetais.

Pacientes com 2 ovários, cariótipo 46,XX e genitália ambígua, em geral, sofreram exposição a androgênios de origem fetal que agiram sobre a genitália externa. A maioria desses indivíduos possui hiperplasia adrenal congênita (HAC), sendo a forma mais comum a deficiência da 21- $\alpha$ -hidroxilase e da 11- $\beta$ -hidroxilase ou, raramente, a deficiência de 3- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase.

Causas mais raras de excesso de androgênio fetal em indivíduos XX são a ingestão materna de androgênios, a doença virilizante materna, a deficiência fetoplacentária de aromatase, a deficiência de sulfatase, a luteoma virilizante gestacional e a mutação no receptor glicocorticoide.

As anomalias do desenvolvimento ovariano constituem outro tipo de DDS 46,XX. Elas podem ser causadas por uma série de fatores, como a positividade do gene SRY, os defeitos nos genes WNT4, RSPO1 ou  $\beta$ -catenina, ou a duplicação do gene SOX9, havendo a formação de tecido testicular no interior dos ovários (gônada em fita, testículos disgenéticos ou ovotéstis).

Foi comprovado que a ausência de uma cópia do gene WNT4 em fetos femininos é capaz de causar anomalias das estruturas müllerianas (útero, trompas e porção superior da vagina), além de anomalias renais (agenesia renal) e excesso de androgênio. O fenótipo se parece com aquele visto na síndrome de Rokitansky-Hauser. Nos casos de ausência de ambas as cópias desse gene, os indivíduos que deveriam se diferenciar no sentido feminino acabam tendo um fenótipo masculino com a síndrome SERKAL, ou seja, há uma reversão do sexo feminino para masculino, além de uma disgenesia renal, adrenal e pulmonar.<sup>8</sup>

Na DDS ovariotesticular, o cariótipo mais comum é 46,XX, seguido de 46,XX/46,XY quimerismo ou mosaicismo, e 46,XY. A maioria das DDS ovariotesticulares 46,XX é SRY negativa, porém os genes responsáveis ainda não foram identificados.



## ■ AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Como a apresentação clínica de um indivíduo com DDS pode ser bastante variável, indo desde a presença de uma genitália ambígua propriamente dita até alguma manifestação bem mais sutil, a ponto de, inicialmente, passar despercebida, é necessário o uso de critérios adequados para o diagnóstico. Estes, quanto mais amplos e eficazes, maior a capacidade para a detecção dessas desordens. Deste diagnóstico irão depender a tarefa da definição do sexo do paciente e todos os procedimentos terapêuticos clínicos e cirúrgicos subsequentes.

A avaliação da ambiguidade genital em uma criança deve sempre incluir uma história clínica detalhada e um minucioso exame da genitália, com ênfase especial na presença e na localização de gônadas, no tamanho e na aparência do falo, no número e na localização de orifícios da uretra e da vagina, na aparência das pregas labioescrotais e na confirmação de uma posição normal do ânus. Os achados deverão ser esclarecidos e discutidos com os pais, para que eles possam estar cientes do real problema da criança.

Na anamnese deve ser dado destaque especial tanto para a história materna quanto para a familiar: um histórico materno de uso de medicamentos potencialmente virilizantes ou feminizantes seria muito importante. Por outro lado, o relato de outros casos de ambiguidade genital em irmãos ou familiares próximos faria pensar na atuação de modelos de herança autossômica recessiva ou ligada ao X.

É recomendável que, antes de iniciar o exame da genitália propriamente dita, seja realizado um exame geral detalhado do paciente, para verificar a possível presença de distorções e/ou de malformações associadas, com ênfase nas anomalias anorretais e da coluna vertebral terminal. Descartar a presença de distorções é importante para afastar a presença de eventuais síndromes nas quais a ambiguidade genital costuma ser uma das características presentes. Seria o caso da síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), que é uma síndrome polimalformativa de natureza metabólica e transmissão autossômica recessiva. Ela se manifesta por um padrão estabelecido de distorções faciais, anomalias congênitas de vários órgãos, atraso de crescimento e atraso mental, além da ambiguidade genital. A etiopatogenia dessa síndrome consiste em um defeito da enzima 7-deidrocolesterol redutase, responsável pelo último passo da via metabólica da síntese do colesterol.<sup>27</sup> A SLO se caracteriza por níveis diminuídos de colesterol e concentrações altas do seu precursor imediato, o 7-deidrocolesterol.

Ao se realizar um minucioso exame da genitália, o foco deve estar, inicialmente, voltado para a presença ou a ausência de gônadas palpáveis. Deve-se, também, anotar o tamanho e a aparência do falo, o número de orifícios presentes na região perineal, a aparência das pregas labioescrotais e a confirmação de uma posição normal do ânus. Se houver hipospádia, deverá ser observada a posição do meato uretral. Um orifício único na região perineal pode significar um grau acentuado de virilização em meninas. Na avaliação de uma suposta hipertrofia clitoriana, deve-se tomar como referência sempre o calibre do tecido cavernoso efetivamente presente, já que a presença de um capuz de clitóris avantajado pode confundir um examinador pouco experiente.

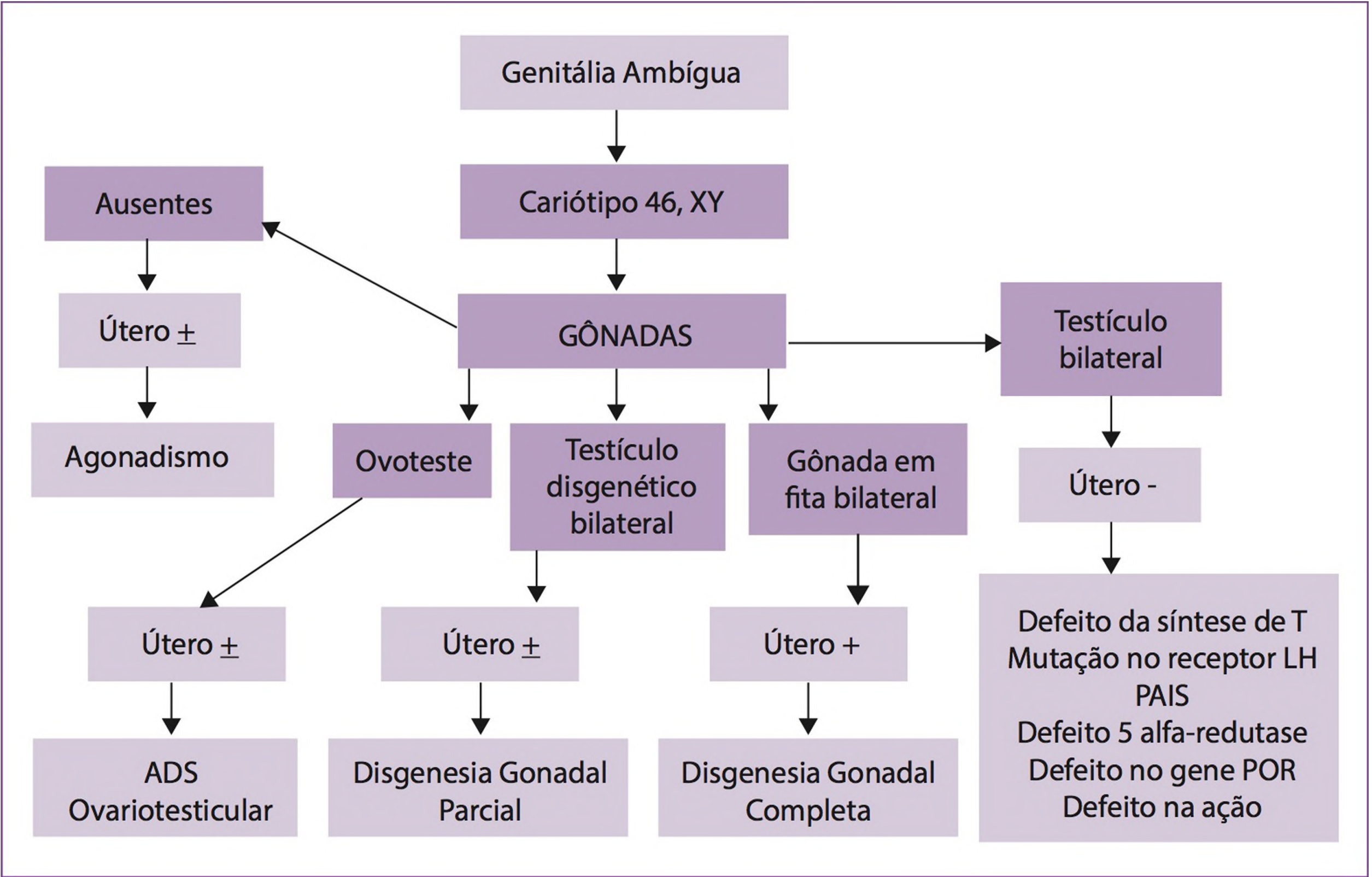
A palpação cuidadosa com a finalidade de localizar a presença de gônadas nas pregas genitais ou na região inguinal fornece uma informação básica, que, quando



associada à confirmação da presença ou ausência de útero por meio do exame de imagem, permite um direcionamento inicial para um diagnóstico clínico provisório.<sup>28</sup> Devem-se procurar as gônadas em ambos os canais inguinais, assim como na região dos lábios ou da bolsa escrotal. A manobra de palpação deve sempre ser feita com a utilização das 2 mãos: enquanto uma ordenha a região inguinal obstruindo a passagem do orifício inguinal profundo, a outra mão tenta palpar a gônada. Essa manobra requer mãos aquecidas, uma boa dose de paciência e uma razoável experiência do examinador. Caso contrário, poderão ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos. A descida da gônada até a região das pregas labioescrotais sugere que ela seja um testículo, já que os ovários e as gônadas em fita não descem até essa posição topográfica. Uma exceção seriam as gônadas que histologicamente combinam a presença de tecido ovariano e testicular (ovotéstis).

Nos locais onde existem recursos disponíveis para uma investigação adequada, poderão ser utilizados algoritmos que permitam um direcionamento da investigação diagnóstica (Figuras 1.3 e 1.4). No entanto, é bom ressaltar que, devido ao amplo espectro de achados e rótulos diagnósticos, na prática não existe nenhum algoritmo ou protocolo que, por si só, seja capaz de se mostrar eficaz em todas as situações possíveis de DDS.

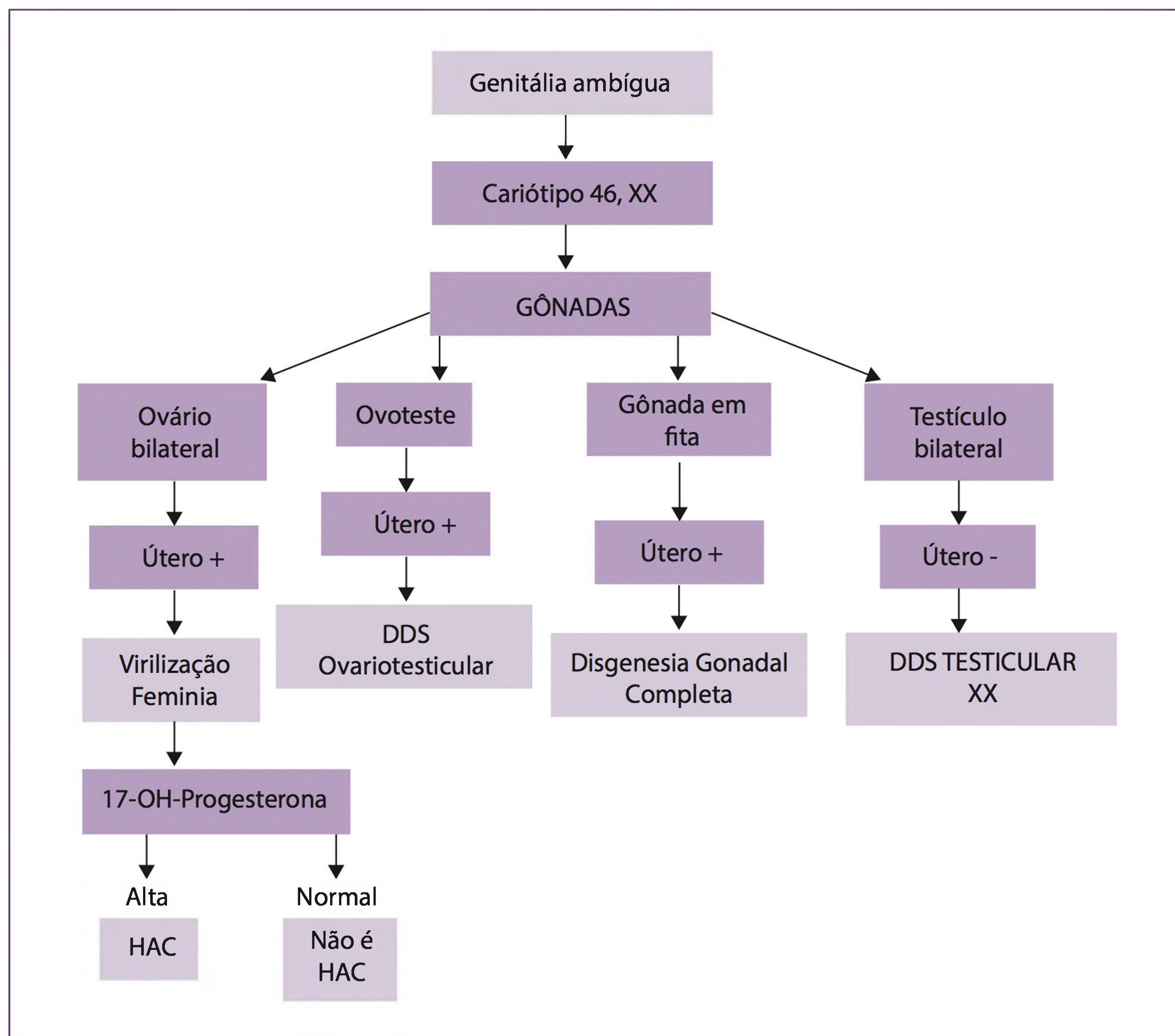
A presença ou a ausência de gônadas palpáveis é o ponto-chave do algoritmo aqui proposto (Figuras 1.3 e 1.4). Nos casos em que não se consegue palpar as gônadas, várias hipóteses são plausíveis: a DDS 46,XX (com presença de 2 ovários) seria a hipótese mais provável, seguida da possibilidade de que o paciente seja portador de uma disgenesia gonadal mista (DGM). A presença de útero com ausência de gônadas



Útero +/-: o útero poderá estar presente ou ausente

**FIGURA 1.3** Algoritmo diagnóstico das DDS 46,XY.





**FIGURA 1.4** Algoritmo diagnóstico das DDS 46,XX.

palpáveis em um indivíduo com sexo genético feminino apresentando virilização sugere o diagnóstico clínico de deficiência da 21-hidroxilase, até que seja comprovado o contrário.

Quando uma única gônada for palpável, tanto a DDS 46,XX quanto a disgenesia gonádica completa (DGC) serão descartadas, pois como afirmamos anteriormente, os ovários e as gônadas em fita não costumam descer até regiões que permitam sua palpação. Nesse caso, a DGM, a DDS 46,XY ou a DDS ovariotesticular (hermafroditismo verdadeiro na nomenclatura antiga) seriam os diagnósticos mais prováveis a serem considerados. Nos casos em que as 2 gônadas forem palpáveis, os diagnósticos prováveis estariam restritos a uma DDS 46,XY ou a uma DDS ovariotesticular. Em tal circunstância, uma biópsia gonadal seria necessária para o diagnóstico diferencial. A biópsia gonadal, além de poder definir um provável mosaicismo gonadal, também serviria para detectar a eventual presença de um tumor gonadal.

A avaliação diagnóstica das DDS deve incluir dosagens hormonais, exames de imagem, estudo citogenético e estudo molecular.<sup>18,28,29</sup> Como já comentamos, em algumas situações específicas, também está indicada uma biópsia gonadal. A investigação genética inclui cariótipo, um estudo molecular utilizando a técnica FISH ou por meio



da PCR, e, mais recentemente, a utilização de uma triagem através de um painel de mutações. No entanto, o diagnóstico molecular ainda encontra-se limitado a apenas alguns locais, por conta de seu alto custo e da pouca disponibilidade e da falta de controle de qualidade desses exames.

A ultrassonografia pode contribuir mostrando a presença ou a ausência de estruturas müllerianas e wolffianas, assim como a possibilidade de localizar as gônadas e avaliar sua textura ecocardiográfica. Esse exame pode ainda identificar malformações associadas, como anomalias renais. A genitografia, um exame de imagem que utiliza contraste, deve ser realizada de rotina na ambiguidade genital, pois, além de identificar algumas estruturas internas importantes, ela determina o nível da confluência entre a cavidade vaginal e a uretra.

Com o resultado do cariótipo em mãos, será possível prosseguir na investigação de modo mais direcionado. Como o cariótipo é um exame que necessita de cultura de células e minuciosa análise microscópica das células obtidas, o resultado leva um tempo razoavelmente longo para ser disponibilizado à equipe médica. Para compensar a espera, a alternativa seria associá-lo a um teste molecular visando detectar genes localizados no cromossomo Y (SRY e outros), garantindo, assim, uma informação muito mais rápida sobre o sexo genético do paciente.

Os resultados das dosagens hormonais deverão ser interpretados em relação às características específicas de cada paciente, levando-se também em consideração os valores normais para a idade cronológica. Em alguns casos, dosagens seriadas se fazem necessárias. A avaliação endócrina de pacientes com DDS 46,XY inclui dosagens para definir a função testicular, que são realizadas por meio da aferição dos níveis basais de LH, FSH, inibina B, T, DHT, AMH, androstenediona (A) e deidroepiandrosterona (DHEAS). Em pacientes com defeitos de síntese da T, o diagnóstico neonatal e pós-puberal será baseado nos níveis basais de esteroides.

O estímulo de produção de T pela gonadotrofina (hCG) é usado para localizar anomalias na biossíntese da T e para detectar o funcionamento do tecido testicular. A T, a DHT e a A deverão ter uma dosagem basal e outra 72 h após a estimulação pela hCG. O nível de T deverá estar, pelo menos, triplicado na segunda dosagem.<sup>30</sup> A falta de resposta ao estímulo da hCG concomitante, com valores elevados na proporção LH/FSH e baixos ou indetectáveis níveis de AMH, é consistente com o diagnóstico de anorquia ou disgenesia gonadal.

A síndrome da insensibilidade androgênica (AIS) é uma hipótese que deve ser considerada em indivíduos com cariótipo 46,XY e biossíntese normal de T. O diagnóstico definitivo dessa patologia é difícil na ausência de uma mutação definida no receptor androgênico.

Pacientes com deficiência de 5- $\alpha$ -redutase possuem níveis normais de T, normais ou baixos de DHT e uma proporção alta de T/DHT após o teste de estimulação com hCG.

A inibina B e o AMH são excelentes marcadores para as células de Sertoli e podem ajudar no diagnóstico de desordens que afetam a determinação testicular. Em meninos com criptorquidia bilateral, o AMH e a inibina B correlacionam-se com a presença de tecido testicular e, nesse caso, valores não detectáveis são altamente sugestivos de ausência de tecido testicular. Em pacientes XY, o AMH apresenta-se com níveis baixos quando a genitália ambígua foi causada por uma determinação testicular anormal, incluindo a disgenesia gonadal parcial ou completa. No entanto, o AMH encontra-se em níveis normais ou elevados em pacientes com secreção comprometida da T, enquanto o nível sérico da T é normal



nos 2 grupos de pacientes.<sup>31</sup> Em conclusão, pode-se afirmar que a determinação do AMH, como foi recentemente ressaltado por Grinspon *et al.*,<sup>31</sup> é uma ferramenta poderosa para avaliar a função das células de Sertoli em crianças com genitália ambígua. Elas ajudam na diferenciação entre defeitos oriundos de uma determinação testicular anormal das que são consideradas uma alteração isolada da secreção ou ação da T.

O diagnóstico da deficiência da 21-hidroxilase na DDS 46,XX com a presença de 2 ovários baseia-se na detecção de altos níveis de 17-OHP, não só na dosagem basal, mas, eventualmente, também após um teste de estimulação de curta duração com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

## ■ TRATAMENTO

Existe um consenso atual de que na maioria dos casos de ambiguidade genital, uma equipe multidisciplinar (endocrinologista, urologista, geneticista e psicólogo, entre outros profissionais) que esteja acostumada a lidar com estas patologias pode fazer precocemente um diagnóstico correto e aconselhar os pais quanto às opções terapêuticas. Mesmo com a atuação dessa equipe, a designação do sexo constitui um grande desafio em um percentual reduzido de pacientes com DDS.

O posicionamento com relação ao tratamento e à orientação de crianças com DDS sofreu uma apreciável transformação nas últimas 3 décadas. Enquanto ocorreu um refinamento das técnicas cirúrgicas de reconstrução genital, o conhecimento de implicações fisiológicas e sociais da designação de gênero tem mudado o paradigma dessa reconstrução em alguns casos. Apesar de existirem regras básicas para a conduta médica, os pacientes com DDS exigem um tratamento individualizado.

O tratamento clínico da HAC e de suas possíveis complicações será abordado em outro capítulo deste livro.

### ■ Tratamento cirúrgico

De maneira sucinta, podemos afirmar que o tratamento cirúrgico visa adequar a genitália externa ao sexo social do paciente, além de remover estruturas que lhe são incompatíveis. De modo geral, as reconstruções genitais são realizadas no primeiro ano de vida, porque as condições teciduais são melhores, há facilidade de recuperação no pós-operatório e, sobretudo, para garantir que a cirurgia seja feita antes que a criança tenha consciência corporal e do seu sexo social.

A abordagem cirúrgica depende dos seguintes fatores: diagnóstico da causa da DDS, tamanho do falo nos pacientes maiores, a identidade sexual já definida, e o desejo da família. Ao contrário do que se fazia no passado, não podemos admitir tratar estes pacientes sem uma ampla informação e participação familiar.

Nenhuma mudança do sexo social pode ser feita sem o diagnóstico muito preciso, a avaliação psicológica da identidade sexual do paciente (crianças maiores) e a plena aceitação desta identidade pela família.

Nos pacientes cuja genitália externa está consoante com o sexo social, o tratamento cirúrgico consiste na exérese dos órgãos que forem contrários ao mesmo.

As gônadas disgenéticas devem ser removidas, pois apresentam elevado índice de malignização, sobretudo, quando o cromossomo Y está presente. Quando palpáveis, são retiradas por cirurgia aberta convencional, ou por via laparoscópica, quando impalpáveis.



Nos casos de ambiguidade genital, a cirurgia visa adequar a genitália externa com o sexo social do paciente, sendo realizadas as genitoplastias (feminilizante ou masculinizante).

### Genitoplastia feminizante

Este tipo de cirurgia tem a finalidade de adequar a genitália externa ao padrão feminino. A maioria dos pacientes pertence ao grupo das DDS 46,XX e é portadora de HAC. O espectro de virilização desses pacientes é muito variável, indo desde uma pequena hipertrofia do clitóris, até o extremo de uma situação de virilização intensa, sempre sem gônadas palpáveis. Entretanto, a genitália interna é normal.

Todos os pacientes com HAC são criados como meninas nos países ocidentais. São poucas as situações nas quais os indivíduos 46,XX não HAC representam uma dificuldade para a designação de gênero – excepcionalmente em alguns casos de pacientes extremamente virilizados, a designação do sexo pode ser masculina.

As crianças que são indicadas para o sexo feminino podem ou não requerer cirurgia precoce na infância. Graus pequenos de aumento do clitóris não requerem redução cirúrgica e, mesmo quando uma hipertrofia clitoriana é significativa, a redução cirúrgica somente deve ser realizada após os pais terem sido plenamente orientados sobre as vantagens e os riscos dessas cirurgias.

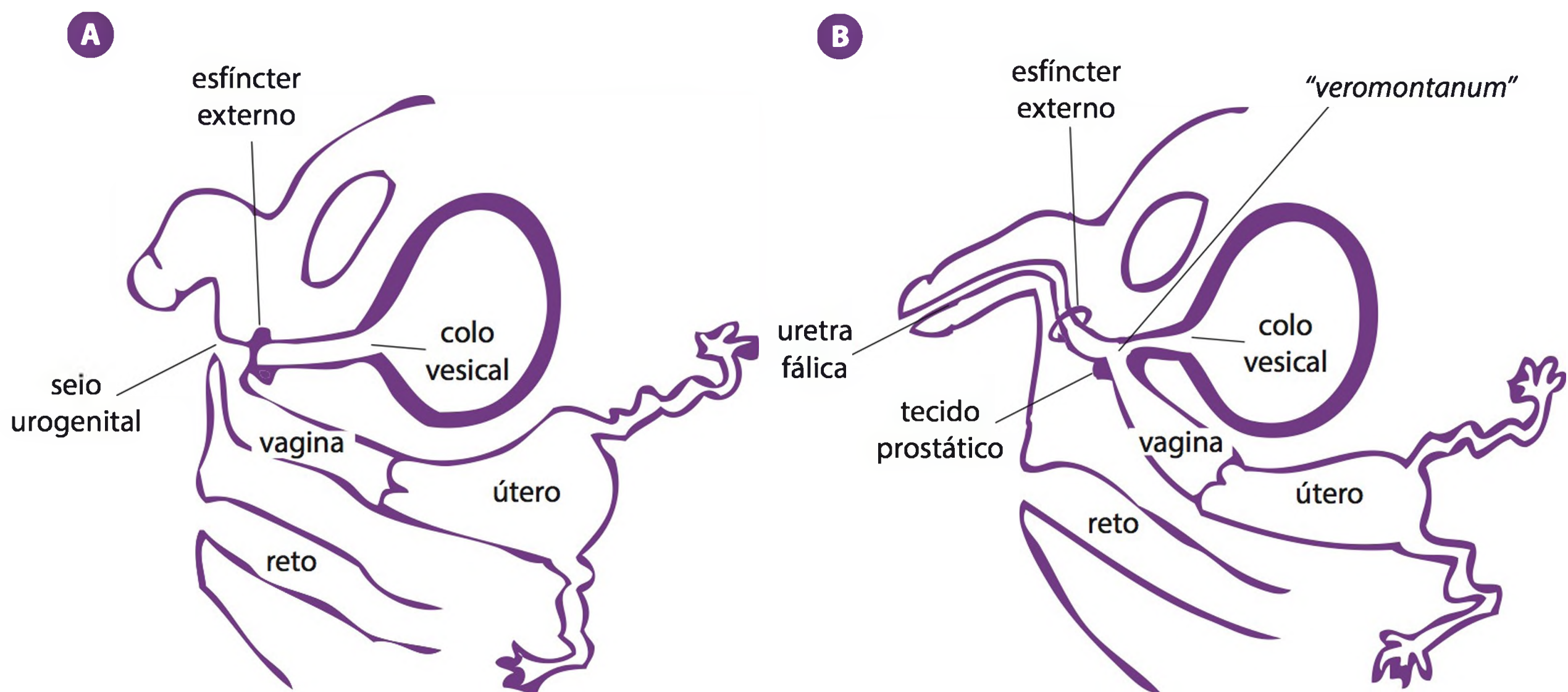
No que diz respeito à anatomia urogenital, a maior parte dos pacientes com DDS 46,XX decorrente de HAC apresenta uma cavidade vaginal que se conecta à parede posterior da uretra, abaixo do esfíncter uretral externo. Em um menor percentual desses pacientes, a vagina se une à porção proximal da uretra, entre o esfíncter e o colo vesical (Figura 1.5).

É importante que o nível da confluência entre a cavidade vaginal e a uretra seja definido antes da cirurgia, o que pode ser feito por meio de uma uretrovaginoscopia e/ou uma genitografia.<sup>32-39</sup> A ultrassonografia da pelve e a ressonância nuclear magnética são recursos importantes para elucidar a anatomia interna.<sup>32,33</sup> A tradicional classificação de Prader<sup>34</sup> relacionava o grau de virilização externa ao nível de confluência entre a vagina e a uretra, fato questionável atualmente.

### A GENITOPLASTIA FEMINILIZANTE COMPREENDE 3 ETAPAS PRINCIPAIS

- **Vaginoplastia:** Procedimento que visa separar a cavidade vaginal da uretra e conectá-la ao períneo. O sucesso da vaginoplastia depende do nível de confluência entre a cavidade vaginal e a uretra.<sup>32,36,38</sup> Na maioria dos casos, este procedimento é realizado via perineal, pela mobilização ascendente da uretra até a sua confluência com a vagina (mobilização parcial ou total do seio urogenital),<sup>40-43</sup> ou pela modelagem do introito, com o tecido uretral (ou seio urogenital) anterolateralmente, e um retalho cutâneo perineal posteriormente em “U” invertido.<sup>44</sup> A última é a mais utilizada e apresenta a vantagem de não prejudicar a inervação do esfíncter urinário e não alterar a função vesical.<sup>45-47</sup> Em geral, a mobilização do seio urogenital é reservada aos casos de confluência alta.
- **Clitoroplastia:** O aumento do falo pode ser impressionante nas meninas com HAC. Até a década de 1960, a clitoridectomia era amplamente realizada, por se acreditar, erroneamente,





**FIGURA 1.5** Graus de virilização da genitália externa e do trato urinário inferior na síndrome adrenogenital. **A.** Seio urogenital curto, no qual a vagina se une à uretra abaixo do esfíncter uretral externo. **B.** Forma de virilização acentuada, na qual a vagina entra na uretra proximal em um pseudo *veromontanum*, entre o esfíncter uretral e o colo vesical.

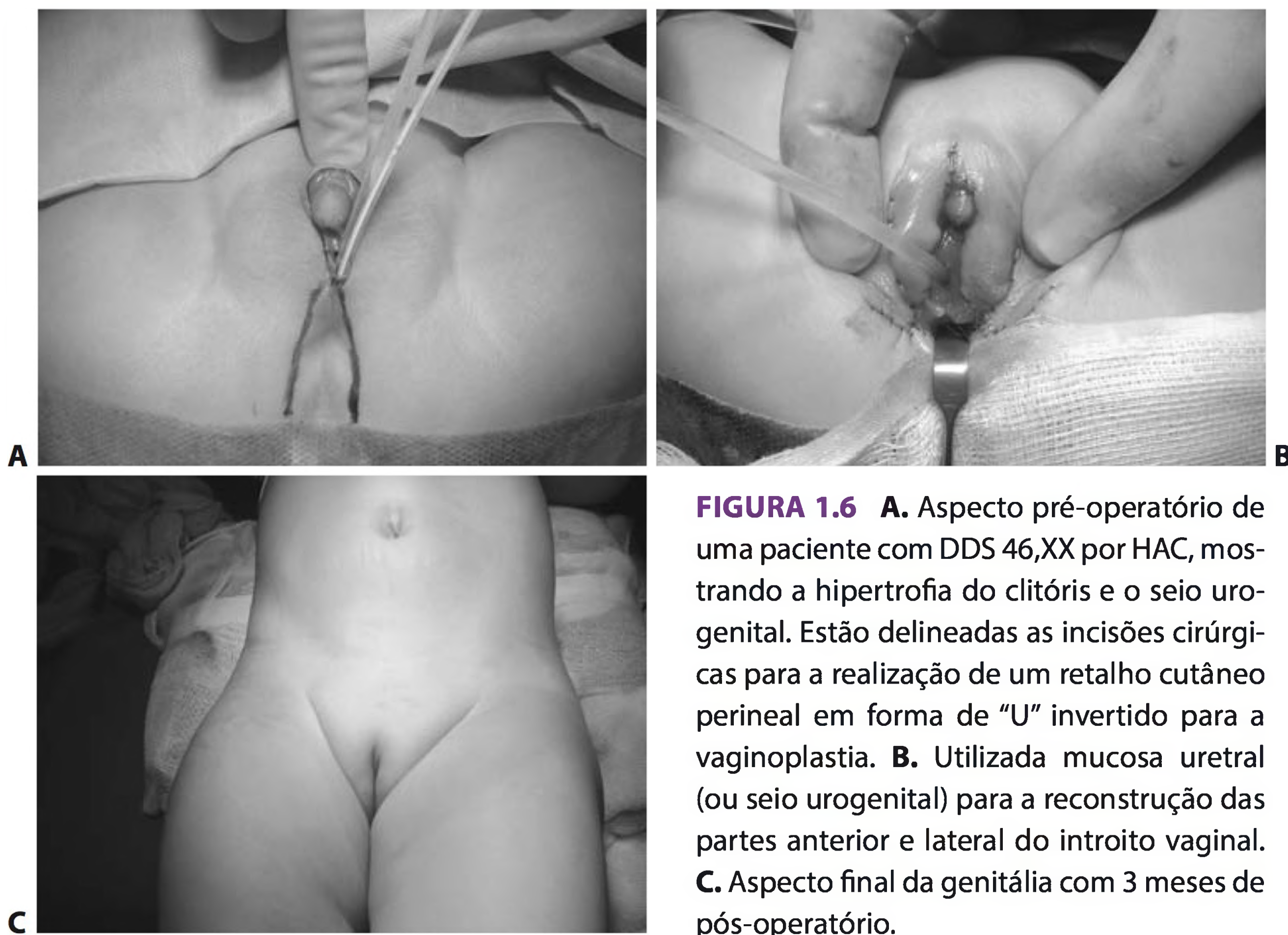
que o prazer sexual poderia ser “normal” após a retirada do clitóris. Há cerca de, pelo menos, 3 décadas, a maioria dos cirurgiões realiza a redução do clitóris e não a sua extirpação. As técnicas de plicatura ou do embutimento do corpo do clitóris não apresentam bons resultados e praticamente não são mais empregadas. A clitoroplastia redutora é a técnica mais utilizada e consiste na ressecção do tecido erétil dos corpos cavernosos com preservação da inervação e suprimento sanguíneo para a glândula.<sup>48,49</sup> Uma das vantagens dessa técnica é a remoção completa do corpo cavernoso, o qual não poderá crescer mais tarde se a paciente se tornar menos aderente ao tratamento hormonal, o que é relativamente comum na adolescência.

- **Vulvoplastia:** A pele que recobre o falo é dividida em 2 retalhos longitudinais que são rodados ventralmente para constituírem os pequenos lábios e o capuz do clitóris. As 2 pregas genitais são remodeladas e mobilizadas inferiormente para reconstruir os grandes lábios e produzir uma anatomia perineal próxima do aspecto normal feminino<sup>32,33</sup> (Figura 1.6).

Essa cirurgia é comumente realizada por volta dos 6 meses de vida do paciente. Os maiores benefícios da cirurgia precoce seriam a redução da ansiedade dos pais e a melhor aceitação do sexo feminino nessas crianças. Entretanto, a cirurgia realizada no período neonatal não permite a redução máxima da clitoromegalia, como aquela que é obtida após a terapia com corticoide.

Em termos de pós-operatório, na puberdade é feita uma avaliação do calibre do introito vaginal, sob anestesia geral.<sup>38</sup> É comum encontrar um estreitamento do introito, o que requer um pequeno reparo plástico.<sup>37</sup> O fato tem levado alguns autores a desencorajar a genitoplastia feminilizante precoce e a recomendá-la na puberdade.<sup>46,47,50-52</sup>





**FIGURA 1.6** **A.** Aspecto pré-operatório de uma paciente com DDS 46,XX por HAC, mostrando a hipertrofia do clitóris e o seio urogenital. Estão delineadas as incisões cirúrgicas para a realização de um retalho cutâneo perineal em forma de “U” invertido para a vaginoplastia. **B.** Utilizada mucosa uretral (ou seio urogenital) para a reconstrução das partes anterior e lateral do introito vaginal. **C.** Aspecto final da genitália com 3 meses de pós-operatório.

Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido

Vidal *et al.*<sup>53</sup> não são favoráveis a essa opção tardia por 2 motivos: (1) A disponibilidade de tecidos genitais e sua qualidade é muito melhor durante os primeiros 6 meses de vida. O tecido uretral é um material essencial para remodelar o trato genital baixo. (2) Embora aqueles que propõem a reconstrução genital durante ou após a puberdade por ser melhor compreendida e aceita, é provável que o impacto psicológico da cirurgia tardia seja mais profundo do que é durante o período neonatal para a criança e seus pais.

As 2 principais perguntas que ainda continuam provocando controvérsias são: quando executar esta cirurgia e qual o limite máximo do tamanho do falo para justificar sua redução.

### Genitoplastia masculinizante

A cirurgia visa adequar a genitália ao padrão masculino. A maioria dos pacientes que necessita deste tipo de cirurgia é portadora das DDS 46,XY definidas com sexo social masculino, mas que possuem genitália externa ambígua. A cirurgia é geralmente realizada em 2 estágios.

Vale ressaltar que, ao contrario dos pacientes com HAC, muitos dos que possuem DDS 46,XY terão infertilidade. Na maioria dos casos, os resultados funcionais e cosméticos são muito bons, exceto quando o falo é particularmente pequeno. Independentemente da causa da DDS 46,XY, os objetivos da cirurgia recaem sobre o reparo da hipospádia.



As características anatômicas da hipospádia são: (a) Curvatura ventral da haste peniana presente na maioria dos casos. (b) O meato uretral ectópico na face ventral do pênis, o qual pode estar localizado em qualquer lugar entre a glândula e o períneo. (c) A distribuição assimétrica da pele peniana com um capuz de prepúcio dorsal e déficit de prepúcio na face ventral.

### A CIRURGIA PARA REPARO DA HIPOSPÁDIA COMPREENDE

- **Ortofaloplastia:** consiste no alongamento e na retificação do pênis, o que requer o desenvolvimento completo da pele que recobre o pênis e, em alguns casos, uma plicatura na albugínea dos corpos cavernosos.<sup>54, 55</sup>
- **Neouretroplastia:** reconstrução do segmento ausente de uretra. A escolha da técnica depende essencialmente da qualidade da placa uretral (faixa de mucosa uretral estendendo-se desde o meato ectópico até o ápice da glândula).
- **Reconstrução da face ventral do pênis:** ela é conseguida por meio da realização da meotoplastia, da reconstrução da glândula (glanduloplastia) e da correção do déficit de pele na face ventral do pênis, com ou sem conservação do prepúcio<sup>56</sup> (Figura 1.7).

Além disso, para a reconstrução genital dos pacientes com DDS 46,XY, alguns procedimentos adicionais são, por vezes, necessários, como a excisão de remanescentes müllerianos e a de gônadas displásicas ou orquidopexias.

## OUTRAS CONDIÇÕES

### Disgenesia gonadal mista (45,X/46,XY)

Nestes pacientes, a gônada em fita deveria ser removida no momento do diagnóstico devido ao elevado risco de malignização. O testículo que não desceu deveria ser levado para o escroto ou removido, dependendo do gênero designado. Mas deve-se prestar muita atenção: ele deve ser cuidadosamente monitorado, pois tem uma elevada chance de sofrer malignização. A reconstrução genital dependerá do sexo de criação do paciente.

### Desordens do desenvolvimento sexual ovariotesticular

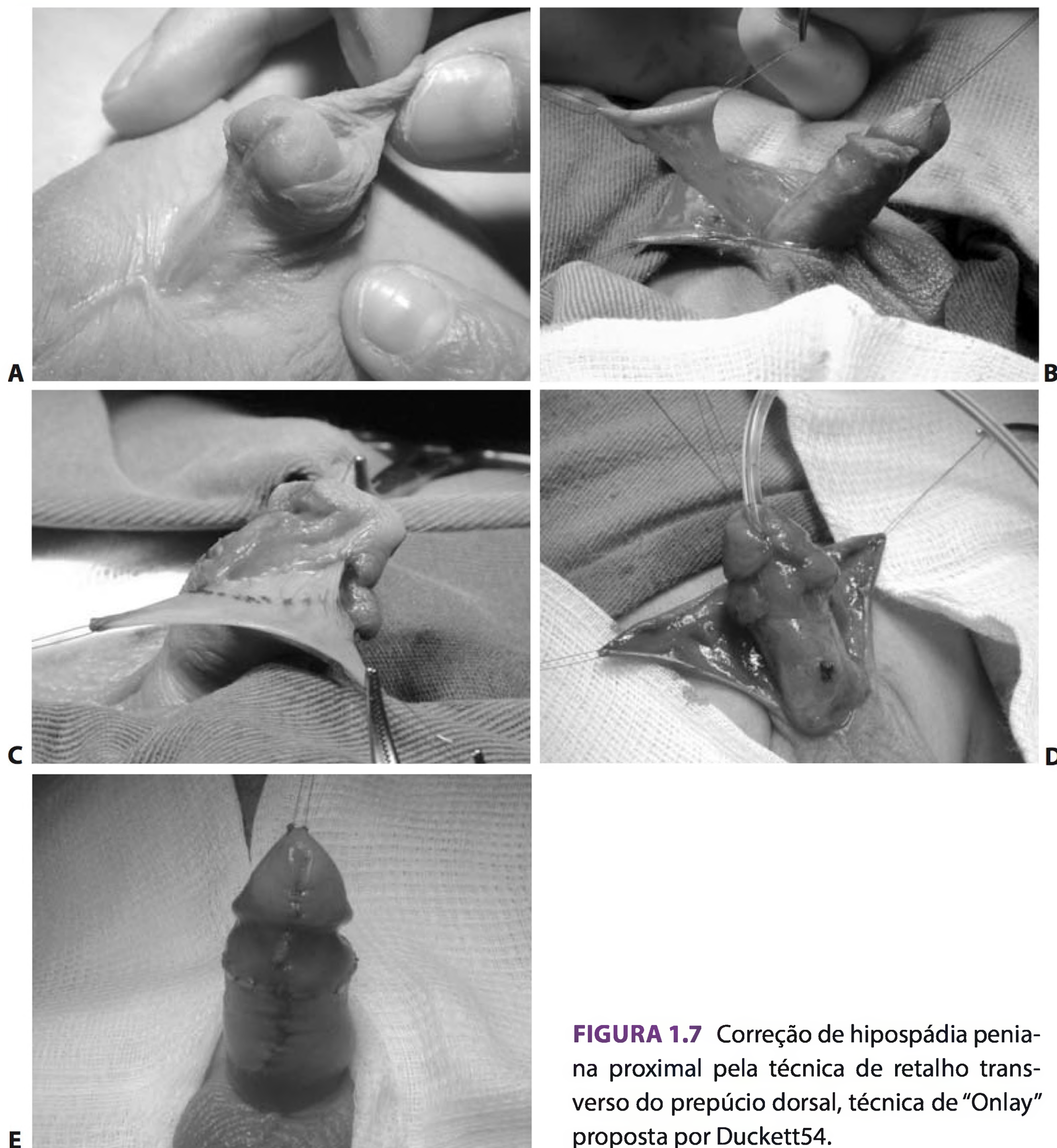
É uma condição rara, que só pode ser diagnosticada após biópsia e avaliação histológica, demonstrando presença de tecido ovariano e testicular no mesmo indivíduo.

A excisão do tecido gonadal discordante deveria ser feita somente após a designação de gênero estar seguramente estabelecida. Quando este tecido não puder ser completamente excisado, a gonadectomia pode ser necessária.

Uma excisão adequada do tecido testicular pode ser confirmada no pós-operatório pelos níveis androgênicos após a estimulação com hCG. Contudo, a presença de tecido ovariano não pode ser similarmente avaliada em pacientes pré-púberes. O tecido ovariano residual pode manifestar-se com a presença de ginecomastia na puberdade.

Os pacientes com DDS ovariotesticular 46,XX são mais comumente designados no sexo feminino, embora a atribuição masculina seja possível, especialmente quando o diagnóstico é feito tardiamente na infância. Nos pacientes criados no sexo feminino, a cirurgia das gônadas torna-se necessária em algum momento para remover o tecido testicular





*Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido*

**FIGURA 1.7** Correção de hipospádia peniana proximal pela técnica de retalho transverso do prepúcio dorsal, técnica de “Onlay” proposta por Duckett<sup>54</sup>.

disgenético, a fim de evitar que haja secreção de androgênio após a puberdade. Ela também é necessária para evitar o risco de câncer, ou para remover as gônadas inteiras e, possivelmente, os remanescentes müllerianos, caso o paciente seja criado como homem.

### ■ Criptorquidia

Malformação muito frequente na prática urológica pediátrica, sendo encontrada em cerca de 3% dos meninos nascidos a termo e em um terço dos prematuros.<sup>57,58</sup> O diagnóstico é essencialmente clínico, e o exame físico pode levar a diferentes situações clínicas, com condutas diferentes:<sup>59</sup>



- Criptorquidia unilateral palpável e sem anomalias genitais. Nesses pacientes, a cirurgia deve ser feita sem outras investigações complementares.
- Criptorquidia (uni ou bilateral, palpável ou não) associada especialmente ao micropênis ou à hipospádia. Essas crianças precisam de avaliações genéticas e endócrinas, seguidas por cirurgia.
- Ambos os testículos não são palpáveis. Nesses pacientes, 3 perguntas precisam ser respondidas, sucessivamente:
  - É realmente um menino? Solicitar um cariótipo.
  - Se o cariótipo for 46,XY, a questão é saber se o paciente tem tecido testicular dentro do abdômen. Para elucidar esta questão, deve-se realizar o teste com a hCG e dosar os níveis de AMH, FSH e LH.
  - Se esses testes forem normais, a pergunta seria: onde estão localizados os testículos e qual técnica deve ser usada para realizar a orquidopexia (laparoscopia)?

Os tratamentos incluem orquidopexia em 1 ou 2 estágios, ou orquiectomia, ou tratamento hormonal (hCG, GnRH e análogo do GnRH) – não há consenso sobre o tratamento hormonal destes pacientes. A correção cirúrgica é o tratamento padrão para a criptorquidia e é recomendável realizá-la no sexto mês de vida, para evitar lesão do epitélio germinativo e comprometimento da fertilidade futura.

## ■ SÍNDROME DE INSENSIBILIDADE ANDROGÊNICA

Condição que está entre as causas mais comuns das DDS 46,XY, transmitindo-se pela herança recessiva ligada ao cromossomo X. Várias mutações dos genes dos receptores androgênicos podem levar à AIS, na qual a genitália e outros órgãos-alvo não respondem de modo apropriado aos andrógenos.<sup>60</sup> Os pacientes acometidos apresentam cariótipo 46,XY, criptorquidia e genitália externa feminina (forma completa) ou parcialmente masculinizada (forma parcial).

A CAIS é caracterizada por uma genitália externa completamente feminina, no entanto, a vagina é curta e não há trato genital interno feminino. A atribuição de gênero e sexo de criação é sempre feminino. A maioria desses pacientes é diagnosticada na adolescência devido à amenorreia primária. Alguns se apresentam precocemente com hérnia inguinal bilateral, com testículos no interior dos sacos herniários. Estima-se que 1% das meninas com hérnia inguinal possuem CAIS.

O tratamento consiste em terapia de reposição hormonal na puberdade, correção de hérnia inguinal, orquiectomia e alongamento vaginal ou substituição. O momento da orquiectomia é uma questão controversa. Alguns centros são favoráveis a fazê-la precocemente no momento da herniorrafia, para reduzir o risco de malignidade, enquanto outros argumentam que manter as gônadas após a puberdade ajuda a maturação óssea e o desenvolvimento puberal, com a aromatização de andrógenos em estrógenos.

O aumento da capacidade vaginal pode ser conseguido por meio de dilatação do coto vaginal ou da substituição da vagina por um segmento de intestino.<sup>61</sup>

Nos recém-nascidos com PAIS, o fenótipo pode variar de uma aparência feminina ligeiramente virilizada – como um clitóris aumentado ou uma fusão labial – para uma aparência do sexo masculino com várias anormalidades dos órgãos genitais externos – como hipospádia, micropênis e criptorquidia. No caso dessas crianças, a atribuição de gênero é um desafio delicado para a equipe médica e para os pais. Doses elevadas



de androgênio podem ser necessárias para aumentar o tubérculo genital, dependendo da mutação do receptor de androgênio envolvido. Na maioria dos casos PAIS, o sexo masculino é atribuído, e a reconstrução cirúrgica segue a descrição dada para hipospádia e para ausência de descida testicular. O risco de tumor de células germinativas dos testículos é elevada (15%) nos pacientes com PAIS.<sup>62</sup> Um acompanhamento com monitoração frequente das gônadas é recomendado. Alguns sugerem biópsias testiculares ou mesmo gonadectomia bilateral em pacientes com diagnóstico de PAIS.

Para as crianças com PAIS criadas como meninas, a correção cirúrgica inclui a genitoplastia feminilizante anteriormente descrita.

## CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, houve uma expressiva evolução no conhecimento e nas atitudes adotadas em relação aos pacientes portadores de uma DDS. Como bem resumiram Nabhan e Lee,<sup>63</sup> atualmente, as DDS passam por um momento mais complexo, no qual as equipes multidisciplinares estão bem integradas e trabalham junto às famílias, para buscar decisões individualizadas que julgam mais adequadas para cada paciente. A maior participação das famílias nos processos decisórios de designação de sexo foi, sem dúvida alguma, um avanço muito importante.

Ainda há muito espaço para estudos diversificados das DDS. Mesmo com os notórios progressos ocorridos na área da genética molecular e a aquisição de um melhor entendimento da fisiopatologia das DDS, este tema continua sendo considerado complexo e instigante. Evidentemente, quanto mais conhecimentos obtivermos sobre estas desordens, tanto no que diz respeito à sua fisiopatologia, quanto sobre a avaliação clínica e a história natural, melhor lidaremos com os pacientes e, conseqüentemente, estaremos assegurando a eles uma melhor saúde global, social e psicológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hughes IA. The quiet revolution: Disorders of sex development. *Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(2): 159-62.
2. Dreger, A. D. A history of intersex: From the age of gonads to the age of consent. In A.D. Dreger (Ed.), *Intersex in the age of ethics.* Hagerstown, Maryland: University Publishing Group. 1999. pp. 5-22.
3. Dreger AD, Chase C, Sausa A, Gruppasa A, Frader J. Changing nomenclature/ Taxonomy for intersex, scientific and clinical rationale. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 729-33.
4. Houmart B, Small C, Yang L, Naluai-Cecchini T, Cheng E, Hassold T, Griswold M. Global gene expression in human fetal testis or ovary. *Biol Reproduct.* 2009; 81: 438-43.
5. Bason-Lauber A. Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24 (2): 163-86.
6. Sekido R, Lovel-Badge R. Sex determination and SRY: Down to a wink and a nudge? *Trends in Genetics.* 2009; 25: 19-29.
7. Hiramatsu R, Harikae K, Tsunekawa N, Kurohmaru M, Matsuo Kanai Y. FGF signaling directs a center-to-pole expansion of tubulogenesis in mouse testis differentiation. *Development.* 2010; 137: 303-12.
8. Vainio S, Heikkil AM, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by WNT4 signalling. *Nature.* 1999; 4: 405-9. 27.



9. Biason-Lauber A: WNT4 and R-Spoutin1 signalling in ovarian development. Highlights. 46th Meeting ESPE Praq. 2010. [Internet] <http://www.eurospe.org/>.
10. Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nature Genetics*. 2006; 38: 1304-9.
11. Ottolenghi C, Omari S, Garcia-Ortis JE, Uda M, Crisponi L, Foraboska A, Pilia G, Schlessinger D. FOXL2 is required for commitment to ovary differentiation. *Hum Mol Genet*. 2005; 14: 205.
12. Hughes IA. Disorders of sexual differentiation. *Horm Res*. 2007; 67 (suppl 1): 91-5.
13. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol*. 2000; 12: 151-66.
14. Sax L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002; 39: 174-8.
15. Andrade JG, et al. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. *Rev Paul Pediatr*. 2008; 26(4): 321-8.
16. Kaefer M, Diamond D, Hendren WH, Vemulapalli S, Bauer SB, Peters CA et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: Stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J Urol*. 1999; 162 (3 Pt 2): 1003-6; discussion 1006-7.
17. Danish RK. Intersex problems in the neonate. *Indian J Pediatr*. 1982; 49: 555-75.
18. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekian V. Genitalia ambígua: Diagnóstico diferencial e conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001; 45(1): 37-48.
19. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics*. 2006; 118: e488-500.
20. Houk CP, Lee PA. Consensus statement on terminology and management: Disorders of sex development. *Sex Dev*. 2008; 2: 172-80.
21. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, Wolffebuttel KP, Lebl J, Drop SL, Looijenga LH. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev*. 2010; 4 (4-5): 259-69.
22. Mendez J.P., Ulloa-Aguirre A., Kofmanalfaro, S., Mutchinick O, Fernandez C., Reyes E., Perez-Palacios G. Mixed gonadal dysgenesis: Clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients. *Am. J. Med. Genet*. 1993; 46: 263-7.
23. Caglayan AO, Demiryılmaz F, Kendirci M, Ozyazgan I, Akalin H, Bittmann S. Mixed Gonadal Dysgenesis with 45, X/46, X, IDIC(Y)/46, XY, IDIC(Y) Karyotype, Genetic Counseling. 2009; 20(2): 17A3.O-17 C9
24. Çetinkaya E, Öçal G, Berbero lu M, Adıyaman P, Ekim M, Yalçınkaya F, Orun E. Association of partial gonadal dysgenesis, nephropathy and WT1 gene mutation without Wilm's tumor: Incomplete Denys-Drash syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 561-4.
25. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete androgen insensitivity syndrome—a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008; 21: 305-10.
26. Choi JH, Kim GH, Seo EJ, Kim KS, Kim SH, Yoo HW. Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21: 545-53.
27. Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: The first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Mol Genet Metab*. 2000; 71: 154-62.
28. Öçal G. Current Concepts in Disorders of Sexual Development *J Clin Res Ped Endo*. 2011; 3(3): 105-14.
29. Kim KS, Kim 30. Kolon TF, Miller OF. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulation test. *J Urol*. 2001; 166: 1451-4.
30. Kolon TF, Miller OF. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulation test. *J Urol*. 2001; 166: 1451-4.
31. Grinspon, Romina P. and Rey, Rodolfo A. New perspectives in the diagnosis of pediatric male hypogonadism: The importance of AMH as a Sertoli cell marker. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2011 Nov, vol.55, nº.8, p. 512-519.



32. Roll MF, Kneppo C, Roth H, Bettendorf M, Waag KL & Holland-Cunz S. Feminising genitoplasty: One-stage genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia: 30 years' experience. *European Journal Of Pediatric Surgery*. 2006; 16: 329-33.
33. Farkas A, Chertin B & Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *Journal Of Urology*. 2001; 165: 2341-6.
34. Prader A. Genital findings in the female pseudohermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helvetica Pediatrica Acta*; 1954; 9: 231-48.
35. Rink RC, Adams MC & Misseri R. A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. *Bju International*. 2005; 95: 638-42.
36. Gollu G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyucel MF, Aktug T, Gokcora IH & Dindar H. Ambiguous genitalia: An overview of 17 years' experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 42: 840-4.
37. Gupta DK, Shilpa S, Amini AC, Gupta M, Aggarwal G, Deepika G & Kamlesh K. Congenital adrenal hyperplasia: Long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. *Pediatric Surgery International*. 2006; 22: 905-9.
38. Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG & Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty? *Journal Of Urology*. 1999; 161: 1588-91.
39. Rink RC & Adams MC. Feminizing genitoplasty: State of the art. *World Journal of Urology*. 1998; 16: 212-8.
40. Rink RC, Metcalfe PD, Kaefer MA, Casale AJ, Meldrum KK & Cain MP. Partial urogenital mobilization: A limited proximal dissection. *Journal Of Pediatric Urology*. 2006; 2: 351-6.
41. Pena A. Total urogenital mobilization – An easier way to repair cloacas. 263-267; discussion. *Journal of Pediatric Surgery*. 1997; 32: 267-8.
42. Ludwikowski B, Oesch Hayward I & Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: Expanded applications. *BJU International*. 1999; 83: 820-2.
43. Jenak R, Ludwikowski B & Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: A modified perineal approach for feminizing genitoplasty and urogenital sinus repair. *Journal of Urology*. 2001; 165: 2347-9.
44. Fortunoff S, Lattimer JK & Edson M. Vaginoplasty Technique for Female Pseudohermaphrodites. *Surgery Gynecology Obstetrics*. 1964; 118: 545-8.
45. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders-Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR & Otten BJ. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: Anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *Journal of Pediatric And Adolescent Gynecology*. 2003; 16: 289-96.
46. Creighton S. Surgery for intersex. *Journal of Royal Society Of Medicine*. 2001; 94: 218-20.
47. Creighton S. Early versus late intervention of congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric And Adolescent Gynecology*. 2004; 17: 411.
48. Kumar H, Kiefer JH, Rosenthal IE, Clark SS: Clitoroplasty: Experience during a 19 year period. *J Urol*. 1997; 158: 81-4.
49. Snyder HM, Retik AB, Bauer SB, Colodny AH: Feminizing genitoplasty: A synthesis. *J Urol*. 1983; 129: 1024-6.
50. Creighton SM, Minto CL & Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet*. 2001; 358: 124-5.
51. Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Korner I & Rubben H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *Bju International*. 2000; 86: 253-8. Discussion 258-259.
52. Woodhouse CR. Intersex surgery in the adult. *Bju International*. 2004; 93 (Suppl. 3): 57-65.
53. Vidal I, Gorduz DB, Haraux E, Mouriquand. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology Metabolism*. 2010; 24: 311-24.
54. Duckett JW. The island flap technique for hypospadias repair. *The Urologic Clinics of North America*. 1981; 8: 503-11.



55. Nesbit RM. Congenital Curvature of the Phallus: Report of Three Cases with Description of Corrective Operation. *Journal of Urology*. 1965; 93: 230-2.
56. Firlit CF. The mucosal collar in hypospadias surgery. *Journal of Urology*. 1987; 137: 80-2.
57. Hutson J. Undescendent testes. In: *Pediatric Surgery and Urology: Long term Outcomes*. 2edn. Cambridge: Cambridge University Press. 2006, pp. 652-63.
58. Backer L, Silver R & Docimo S. Cryptorchidism. In: *Pediatric Urology*. 1ed. Philadelphia: W.B.Saunders. 2001, pp. 738-53.
59. Mouriquand PD. Undescended testes in children: The pediatric urologist's point of view. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159 (Suppl. 1): S83-86.
60. Hughes IA & Deeb A. Androgen resistance. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2006; 20: 577-98.
61. Frank R. The formation of an artificial vagina without operation. *American Journal of Obstetrics And Gynecology*. 1938: 1053-5.
62. Joseph D. Gonadal Tumors in DSD. *Dialogues In Pediatric Urology*. 2008; 29: 7-8.
63. Nabhan ZM, Lee PA. Disorders of sex development. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Oct; 19 (5):440-5. J. Disorders of sex development. *Korean J Urol*. 2012; 53 (1): 1-8.



# Hiperplasia adrenal congênita

ELAINE MARIA FRADE COSTA  
TÂNIA A. SANCHES SARTORI BACHEGA

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides sexuais são sintetizados a partir do colesterol na córtex adrenal. A primeira etapa enzimática é a conversão do colesterol em pregnenolona, catalizada pelo citocromo P450<sub>scc</sub>. Para produzir o cortisol, a enzima P450<sub>c17</sub> converte a pregnenolona em 17-OH pregnenolona e, a seguir, a enzima 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase converte a 17-OH pregnenolona em 17-OH progesterona. Esta última é convertida em 11-desoxicortisol pela enzima P450<sub>c21</sub> e o 11-desoxicortisol sofre a ação da P450<sub>c11</sub>, que o converte em cortisol (Figura 2.1).

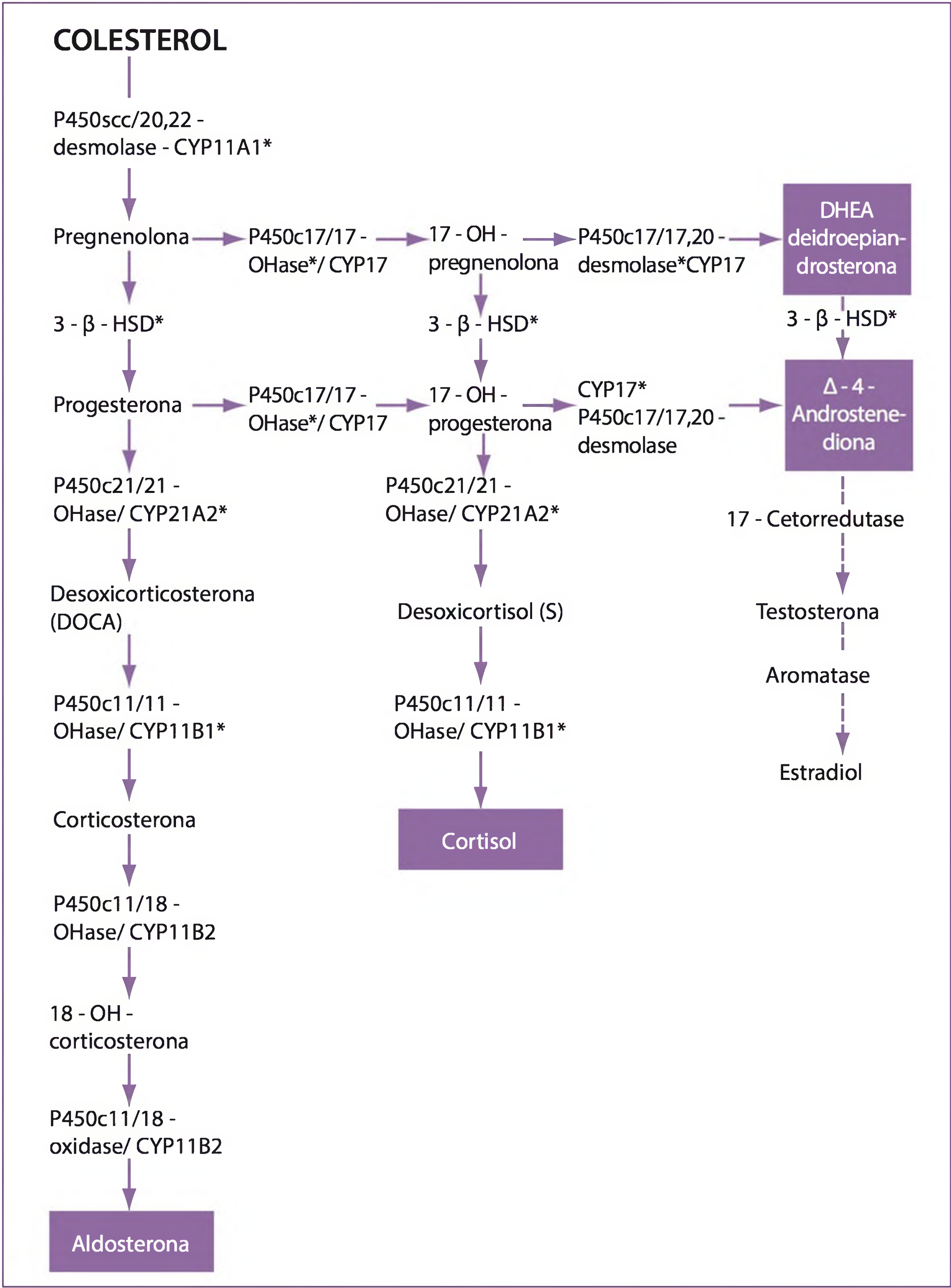
A síntese do cortisol é regulada por um *feedback* negativo, no qual altas concentrações de cortisol inibem a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, bem como baixas concentrações do mesmo estimulam a liberação de ACTH. A esteroidogênese também é regulada por fatores intracelulares que influenciam as atividades enzimáticas, como a *steroidogenic acute regulatory protein* (STAR), que aumenta a oferta de colesterol para a enzima P450<sub>scc</sub> e é responsável pela resposta aguda ao ACTH e à angiotensina II, agindo através da membrana mitocondrial. Outro fator regulador do processo esteroidogênico é a eficiência catalítica das enzimas, que é regulada pela transferência de elétrons a partir do NADPH.

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) consiste em um grupo de doenças autossômicas recessivas, resultantes da deficiência de uma das enzimas envolvidas na síntese de cortisol. Mais recentemente, um novo defeito enzimático foi descrito como causador da HAC, a deficiência da P450-oxidoreductase (POR), que é o doador de elétrons obrigatório para a atividade catalítica da 21-hidroxilase e da 17-α-hidroxilase/17, 20-liase.

## HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE

A 21-hidroxilase, também denominada CYP21, CYP21A2 e P450<sub>c21</sub>, é uma enzima que pertence à família dos citocromos P450, localizada no retículo endoplasmático que catalisa a conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol, um precursor do cortisol, e progesterona em desoxicorticosterona, um precursor da aldosterona. Sua atividade é dependente da doação de elétrons a partir do NADPH, que é mediada pela POR.<sup>1</sup>





\*Deficiências enzimáticas envolvidas na etiologia da HAC.

**FIGURA 2.1** Principais vias da biossíntese dos esteróides suprarrenais e gonadais.

A deficiência da 21-hidroxilase é a causa mais comum de HAC, ocorrendo em aproximadamente 90% a 95% dos casos.<sup>2,3</sup> O comprometimento da síntese de cortisol é variável, o que determina diminuição do *feedback* negativo sobre o ACTH, levando ao aumento das concentrações dos precursores do cortisol. Alguns desses precursores fazem parte da biossíntese dos esteróides sexuais, os quais determinam sinais clínicos



de excesso de andrógenos incluindo ambiguidade genital em fetos do sexo feminino e um rápido crescimento pós-natal em ambos os sexos. Concomitantemente, a deficiência de aldosterona pode levar à perda de sal com consequente hipovolemia e choque. (Figura 2.1)

As manifestações clínicas incluem um amplo espectro de sintomas, e a doença é tradicionalmente dividida em 4 grupos fenotípicos principais – a forma clássica, que se caracteriza pela virilização da genitália externa nas meninas e pseudopuberdade precoce em ambos os sexos e inclui as formas perdedora de sal (PS) e virilizante simples (VS). A forma não clássica (NC) determina sinais de hiperandrogenismo mais tardiamente, podendo manifestar-se como pubarca precoce ou um quadro clínico semelhante à síndrome dos ovários policísticos (SOP) e inclui as formas sintomática e críptica.

## ■ FORMA CLÁSSICA

A forma clássica da HAC-21OH é detectada em aproximadamente 1 a cada 10 mil a 1 a cada 20 mil nascimentos na maioria das populações caucasianas,<sup>4,6</sup> sendo mais prevalente em alguns grupos étnicos. Na população brasileira, dados de frequência desta doença no estado de Goiás mostram uma incidência de 1 a cada 10 mil e 300 nascimentos,<sup>7</sup> e resultados preliminares de um programa de triagem neonatal realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) sugerem a frequência de 1 a cada 14 mil nascimentos na região Sudeste do Brasil.<sup>8</sup>

### ● Forma virilizante simples

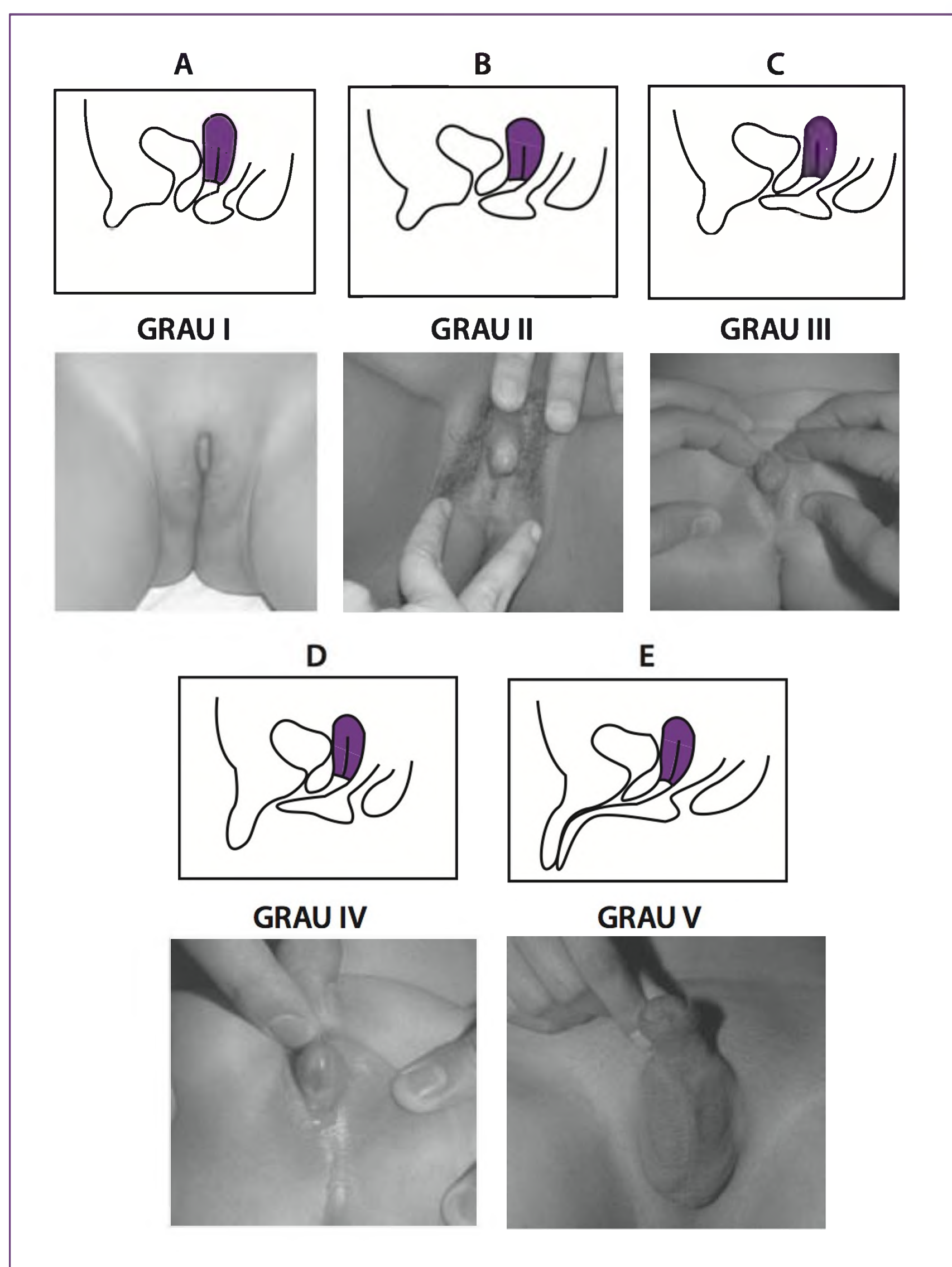
A forma clássica virilizante simples (VS) da HAC-21OH caracteriza-se por virilização pré-natal da genitália externa no feto feminino. As concentrações elevadas dos andrógenos adrenais na vida intrauterina causam clitoromegalia, impedem a formação separada dos canais vaginal e uretral e promovem fusão variável das pregas labioescrotais. Este grau de virilização da genitália pode ser tão importante a ponto de predispor a erros na identificação do sexo ao nascimento.<sup>9</sup> O grau de virilização da genitália externa é classificado segundo os graus de Prader,<sup>10</sup> que varia de Prader 1-clitoromegalia isolada a Prader 5, completa virilização da genitália externa, com fusão completa das pregas labioescrotais e abertura do seio urogenital na glândula (Figura 2.2).

No sexo masculino não ocorrem malformações da genitália, mas pode ser observada macrogenitossomia ao nascimento. Na vida pós-natal, nos pacientes sem tratamento, os sinais de virilização progridem em ambos os sexos, causando aumento do clitóris ou do pênis, pubarca precoce, aumento de massa muscular, aumento da velocidade de crescimento e fechamento precoce das epífises ósseas, resultando em uma estatura final baixa.

### ● Forma perdedora de sal

A forma clássica perdedora de sal (PS) da HAC-21OH é a forma mais grave, na qual os sintomas de excesso de andrógenos estão associados à perda de sal no período neonatal, devido à deficiência de mineralocorticoides. A crise de perda de sal, caracterizada por desidratação com hiponatremia e hiperpotassemia, raramente ocorre antes dos 7 dias de vida.





**FIGURA 2.2** Diferentes graus de virilização da genitália externa em meninas portadoras de HAC por deficiência da 21-hidroxilase. **Fonte:** Pacientes acompanhados no Ambulatório de HAC da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP. **A:** Grau I de Prader; **B:** Grau II de Prader; **C:** Grau III de Prader; **D:** Grau IV de Prader; **E:** Grau V de Prader.

Na maioria dos recém-nascidos ocorre entre o 7º e o 14º dias de vida e, infelizmente, está relacionada a uma significativa taxa de mortalidade neonatal, especialmente em meninos, por conta da ausência de sinais clínicos ao nascimento. Esses dados são ratificados pela casuística acompanhada no serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP, em que é possível observar que a forma PS corresponde a apenas 50% dos casos de forma clássica, e o sexo masculino representa apenas 20% dos casos de forma PS, enquanto o esperado seria igual proporção de afetados entre os sexos, já que se trata de uma doença com herança autossômica recessiva.

Na história familiar de meninas com a forma PS, comumente se observam relatos de irmãos que faleceram no período neonatal.

Esta forma clínica ocorre em cerca de 75% dos pacientes portadores da forma clássica nos países onde a triagem neonatal é realizada.<sup>11</sup>



## FORMA NÃO CLÁSSICA

A HAC-21OH, forma não clássica (NC), apresenta uma frequência mais elevada do que a forma clássica, ocorrendo em aproximadamente 1 a cada mil indivíduos.<sup>12</sup>

### Sintomática

As mulheres portadoras da forma NC sintomática apresentam sintomas tardios de hiperandrogenismo na infância, puberdade ou idade adulta. A ambiguidade genital não está presente ao nascimento, no entanto, uma discreta clitoromegalia pode ocorrer. Na *infância*, o quadro caracteriza-se por pubarca precoce e avanço da maturação óssea, podendo resultar em comprometimento da estatura final, porém, menos importante do que aquele causado pela forma clássica. Na *adolescência* ou na *vida adulta*, o quadro caracteriza-se por amenorreia primária ou secundária, irregularidade menstrual, hirsutismo e acne; calvície e infertilidade também podem ocorrer. Esse quadro é muito semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos (SOP), podendo levar a uma confusão diagnóstica.<sup>13</sup>

Os homens afetados, algumas vezes, apresentam diminuição da fertilidade, mas a maioria é assintomática.

### Críptica

Na forma NC assintomática ou críptica, o defeito enzimático é semelhante ao da forma sintomática, mas os sinais de hiperandrogenismo estão ausentes. Estes indivíduos são, geralmente, diagnosticados por meio de rastreamento familiar de um indivíduo afetado. A presença de incidentaloma adrenal uni ou bilateral é outra condição na qual o diagnóstico da forma NC deve ser considerado. Nesses casos, uma adequada reposição com glicocorticoides determina a involução dos nódulos, tornando-se desnecessária a intervenção cirúrgica.<sup>14</sup>

Mielolipomas adrenais são também frequentemente descritos em pacientes com HAC, particularmente naqueles não tratados ou que interromperam o tratamento.

O tratamento cirúrgico é recomendado quando os nódulos adrenais forem maiores do que 6 cm, devido ao risco de ruptura.<sup>15</sup>

A confirmação clínica é feita por meio da dosagem hormonal do principal precursor da 21-hidroxilase, a 17-hidroxiprogesterona (17OHP), que, na forma clássica, tem concentrações basais muito elevadas e, geralmente, já são diagnósticas.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico hormonal baseia-se na dosagem sérica de 17OHP pela manhã em pacientes com manifestações hiperandrogênicas.<sup>16</sup>

Na forma clássica, as concentrações basais estão muito elevadas, geralmente maiores do que 50 ng/mL.<sup>17</sup> O teste de estímulo agudo com ACTH sintético na forma clássica, com obtenção do perfil hormonal adrenocortical completo, teria indicação apenas nos casos com concentrações basais menores da 17OHP e teria como objetivo excluir outros defeitos enzimáticos, como a deficiência da 11-hidroxilase e da P450-oxidoredutase. Embora esses defeitos enzimáticos sejam pouco frequentes em nossa população, a literatura descreve que ambas as deficiências enzimáticas podem possuir concentrações basais da 17OHP pouco elevadas, geralmente entre 10 e 20 ng/mL.<sup>16</sup> Na forma clássica



PS, os valores da atividade plasmática de renina (APR) estão muito elevados, e a redução da relação aldosterona/APR pode ajudar a diferenciar a forma VS da PS.<sup>18</sup>

Na forma NC, o critério diagnóstico é o valor da 17OHP > 10 ng/mL após estímulo agudo com ACTH sintético,<sup>19</sup> entretanto, esse valor foi definido antes dos estudos moleculares do gene da 21-hidroxilase. Com o advento dos estudos genéticos, confirma-se o diagnóstico molecular de forma NC em todos os indivíduos com valores da 17OHP pós-ACTH  $\geq 17$  ng/mL,<sup>20</sup> e observa-se que valores pós-estímulo entre 10 e 17 ng/mL são encontrados tanto em indivíduos heterozigotos como naqueles afetados pela forma NC.<sup>21</sup> Para esses casos, ou seja, indivíduos com manifestações hiperandrogências e valores da 17OHP pós-ACTH entre 10 e 17 ng/mL, tem sido indicado o estudo molecular para a confirmação do diagnóstico de forma NC. Outros hormônios que também estão elevados são androstenediona, testosterona e 21-desoxicortisol.

O amplo espectro fenotípico e hormonal da HAC-21OH deve-se a diferentes graus de atividade enzimática causados por várias mutações no gene que codifica esta enzima.<sup>22</sup>

De acordo com o Consenso de 2010 da Endocrine Society, o diagnóstico molecular é recomendado apenas quando existe dúvida diagnóstica após as avaliações clínica e hormonal ou com o propósito de aconselhamento genético.<sup>16</sup>

### ■ Diagnóstico neonatal

A forma clássica da HAC-21OH é caracterizada por níveis séricos de 17-hidroxiprogesterona acentuadamente elevados. Os valores basais medidos por radioimunoensaio, geralmente, são superiores a 10.000 ng/dL em lactentes afetadas, enquanto os níveis normais de recém-nascidos são inferiores a 100 ng/dL. Isso torna possível o rastreamento de recém-nascidos para esta doença em sangue seco de papel filtro (“teste do pezinho”), o qual já é obrigatório em todos os 50 estados americanos.

#### IMPORTANTE

No Brasil, a inclusão do diagnóstico da HAC-21OH no “teste do pezinho” já foi aprovada e está em processo de implantação no Programa Nacional de Triagem Neonatal.

A triagem minimiza atrasos no diagnóstico, especialmente nos meninos, e reduz a morbidade e a mortalidade por crises de insuficiência adrenal.<sup>23</sup>

É importante ressaltar que crianças enfermas ou prematuras podem ter níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona, sem erros inatos na biossíntese de esteroides, especialmente com idade gestacional inferior a 31 semanas. Nosso grupo analisou 67.640 recém-nascidos com amostras coletadas entre 2 a 7 dias de vida e concluiu que quando os níveis de referência para a 17-hidroxiprogesterona em recém-nascidos são ajustados para o peso ao nascimento, há uma importante melhora na precisão do método.<sup>24</sup> O padrão-ouro para diferenciar a 21-hidroxilase de outras deficiências enzimáticas da esteroidogênese é o teste de estímulo com ACTH. No entanto, o tratamento de urgência não deve ser adiado para realizar este teste em um recém-nascido que apresenta hipotensão com anormalidades eletrolíticas ou com risco de vida.

As alterações hormonais dependem da gravidade da deficiência enzimática. Os pacientes portadores da forma PS têm os mais elevados níveis de 17-hidroxiprogesterona (até 100.000 ng/dL), após estímulo com ACTH. Os pacientes com a for-

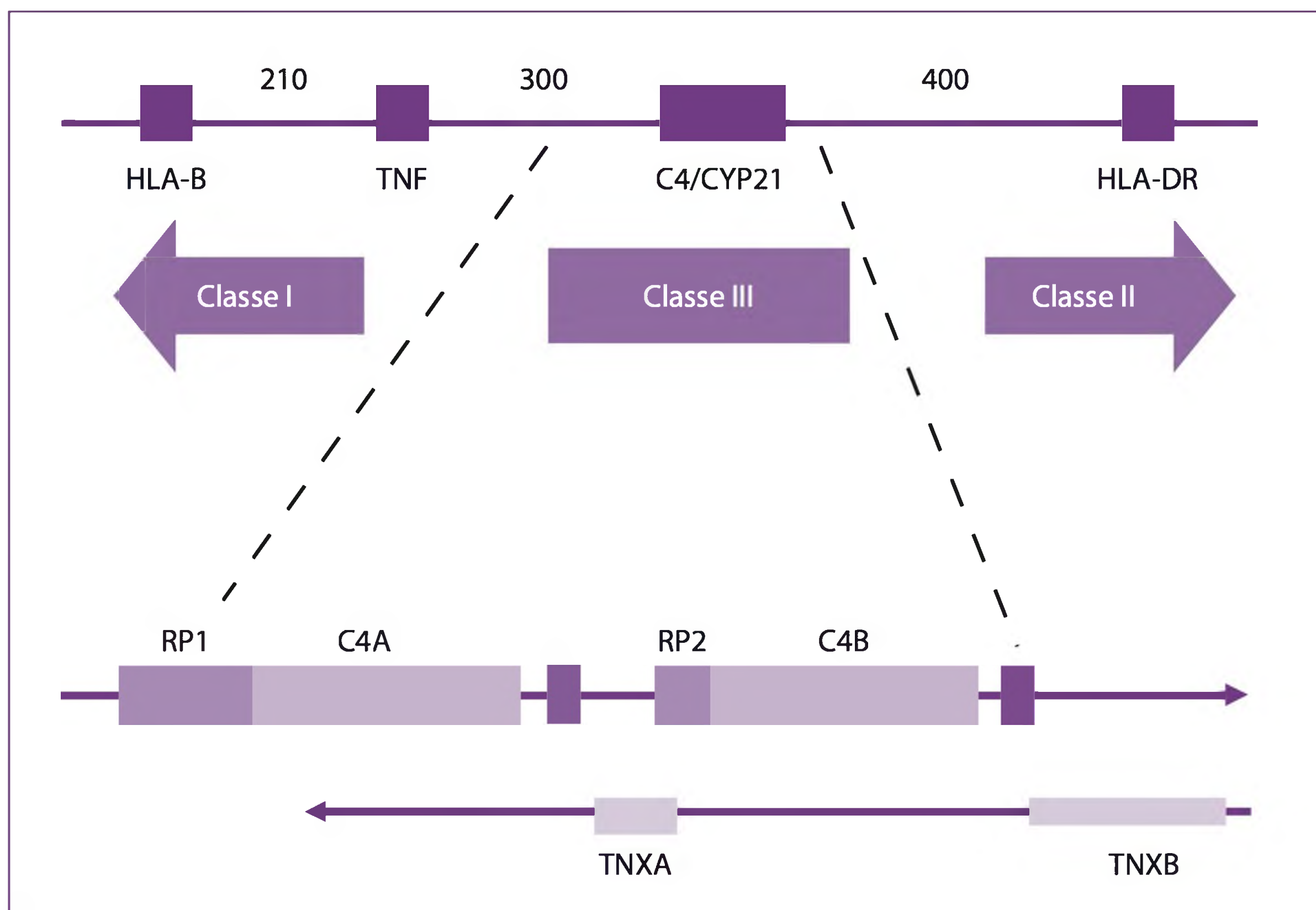


ma VS geralmente possuem níveis ligeiramente mais baixos (10 a 30.000 ng/dL) e os pacientes com a forma NC apresentam os menores níveis (1.500 a 10.000 ng/dL). Medidas aleatórias basais de 17-hidroxiprogesterona são frequentemente normais em pacientes com a forma NC, a menos que o teste seja realizado no início da manhã.

A análise de mutação pode confirmar o diagnóstico e é usada em alguns programas de triagem neonatal.<sup>25,26</sup> Encontra-se disponível comercialmente nos Estados Unidos, mas é dispendiosa e muitas vezes não completamente coberta por seguradoras.

## GENÉTICA MOLECULAR

O gene que codifica a enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) está localizado no braço curto do cromossomo 6, na região do genes HLA classe III (6p21.3), bem como o pseudo-gene (CYP21A1P), o qual não codifica uma enzima devido à presença de várias mutações. Ambos os genes são compostos por 10 exons e apresentam alta homologia entre si, 98% na região exônica e 96% na região intrônica.<sup>27</sup> Os genes CYP21 alternam-se com os genes C4 e TNX duplicados e, devido à alta homologia das regiões de repetições dos



**FIGURA 2.3** Os genes da 21-hidroxilase (CYP21A1P e CYP21A2) estendem-se sobre uma região de aproximadamente 30 kB, no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3), dentro do complexo HLA, especificamente dentro da região que codifica o HLA classe III. Os números indicam as distâncias entre os genes em kilobase. Adaptado de White & Spiser, 2000.<sup>11</sup>

CYP21A1P: pseudogene; CYP21A2: gene ativo; C4 e C4B: genes do quarto componente do complemento sérico (fator 4); RP1: gene de uma proteína quinase nuclear; RP2: cópia truncada do gene RP1; TNXB: gene da tenascina-X; TNXA: cópia truncada do gene TNXB. Os genes TNX estão em fitas cromossômicas opostas e as setas indicam o sentido da transcrição.



genes C4/CYP21/TNX, essa região é alvo de grandes rearranjos e conversões gênicas que são as principais fontes de mutações causadoras da deficiência da 21-hidroxilase (Figura 2.3). Essas mutações basicamente consistem em deleções, grandes conversões ou mutações de ponto no gene CYP21A2. A frequência das mutações no gene CYP21A2 varia de acordo com a etnia; deleções e grandes conversões são encontradas principalmente em pacientes com a forma clássica e são identificadas em 20% a 33% dos alelos afetados em populações caucasianas,<sup>28</sup> apresentando baixa frequência na população latino-americana.<sup>29,30</sup>

Até o momento, mais de 100 mutações de ponto já foram descritas (ex.: [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) e 9 delas são as mais prevalentes em vários estudos populacionais. Estas mutações são, normalmente, identificadas no pseudogene, sugerindo que elas são transferidas do pseudogene para o gene ativo por eventos de microconversões. Alelos mutados podem levar microconversões duplas, que envolvam 2 ou mais mutações de ponto em exons consecutivos.<sup>28,31,32</sup> Esses eventos exemplificam a importância de uma análise de segregação de mutações e da necessidade de rastreamento de todas as mutações que podem ser derivados de pseudogene no gene ativo, para o diagnóstico molecular preciso.

As mutações não provenientes do pseudogene, representando eventos mutagênicos casuais, geralmente são encontradas em casos isolados. No entanto, para alguns deles tem sido descrito um efeito fundador, como as mutações G424S, R408C, 1003 ^ 1004 InsA, IVS2 -2 A > G.<sup>33,34</sup>

As mutações que criam códigos prematuros de parada de leitura ou alteram as regiões de *splice* ou a estrutura de leitura da proteína estão associadas à forma clássica perdedora de sal, enquanto as mutações *missense*, dependendo do aminoácido alterado, podem estar associadas a qualquer forma clínica. A mutação mais frequente na forma perdedora de sal é a mutação *splice I2*; na forma virilizante simples, a mutação de ponto I172N, e na forma não clássica, a V281L.<sup>11</sup>

De acordo com o comprometimento da atividade enzimática causado pelas mutações, estas são divididas em grupos conforme a sua atividade residual e, em seguida, correlacionados com formas clínicas.<sup>22,35</sup> (Tabela 2.1). O grupo A incluiu mutações que determinam menos que 2% de atividade enzimática e estão relacionados com a forma perdedora de sal. O grupo B incluiu mutações que codificam uma enzima com atividade enzimática residual de 3% a 7% e estão relacionadas com a forma virilizante simples. O grupo C incluiu mutações que determinam uma atividade residual enzimática de 20% a 60% e estão relacionadas com a forma não clássica. A maioria dos pacientes portadores de HAC-21OH é heterozigota composta, e a forma clínica está associada com o alelo que apresenta maior atividade residual enzimática.<sup>28,31,36,37</sup> (Tabela 2.2).

Na maioria dos casos de HAC-21OH há uma boa correlação entre o genótipo, a forma clínica, os níveis de 17-hidroxiprogesterona e os níveis de testosterona,<sup>31,32,36,37</sup> porém, em alguns pacientes as formas clínicas não correspondem às previstas pelos genótipos. Esta ausência de correlação, geralmente, ocorre devido à presença de mutações adicionais que não foram detectadas nos estudos genéticos ou que estão em regiões reguladoras do CYP21A2, que não são frequentemente rastreadas em estudos genéticos,<sup>38,39</sup> ou, ainda, por conta da presença de uma atividade de 21-hidroxilação extra-adrenal. No entanto, as enzimas e/ou os tecidos envolvidos nesta atividade não são conhecidos.<sup>11,40</sup>



**TABELA 2.1** Classificação das mutações no gene *CYP21A2*, respectivas localizações e atividades enzimáticas

Mutação	Sítio	Atividade enzimática (%)
<b>Grupo A</b>		
Deleção/Conversão	EXONS 1-8	0
Del 8nt	EXON 3	0
Cluster	EXON 6	0
Inserção T	EXON 7	0
G291S	EXON 7	
Q318X	EXON 8	0
R356W	EXON 8	0 - 2
A ou C → G ( <i>I2 splice</i> )	INTRON 2	Mínima
<b>Grupo B</b>		
I172N	EXON 4	3 - 7
<b>Grupo C</b>		
P30L	EXON 1	30 - 60
V281L	EXON 7	18 ± 9
P453S	EXON 10	20 - 66

Adaptado de Speiser PW et al., 1992.<sup>36</sup>  
Os estudos de mutagênese *in vitro* permitiram quantificar a redução da atividade enzimática conferida por cada mutação e correlacioná-las com as diferentes forma clínicas da doença. As mutações que conferem total perda ou severo comprometimento da atividade enzimática estão relacionadas às formas perdedora de sal e virilizante simples, respectivamente, enquanto que as mutações que conferem moderado comprometimento da atividade enzimática estão relacionadas à forma não clássica. Como a HAC-21OH pode ser causada por várias mutações, a maioria dos pacientes são heterozigotos compostos, isto é, apresentam mutações diferentes em cada um dos alelos, e a forma clínica será conferida pelo alelo que tiver a mutação com maior atividade enzimática

**TABELA 2.2** Diferentes genótipos e fenótipos de pacientes portadoras de HAC-21OH

Mutações	Grupo genotípico	Possíveis combinações	Forma clínica
CONV/DEL	A1	A1 / A1	PS
Cluster		A1 / A2	VS
Ins T		A2 / A2	VS ou PS
Q318X			
R356W			
G291S			
I2 splice	A2		
I172N	B	A / B	VS
		B / B	NC
P30L	C	A / C	
V281L		B / C	NC
P453S		C / C	

Adaptado de Speiser PW et al., 1992.<sup>36</sup>



Apesar das divergências entre genótipo e fenótipo, a determinação de mutações na HAC-21OH é amplamente utilizada na prática clínica, por exemplo, para o diagnóstico diferencial entre a forma virilizante simples e a não clássica nos meninos, na triagem neonatal, para diferenciar resultados positivos de falso-positivos, e no diagnóstico pré-natal nas gestações de risco.

O diagnóstico pré-natal vem sendo utilizado há mais de 2 décadas em gestações de risco, isto é, em mães que já possuem uma criança portadora da forma clássica.<sup>41</sup> O aprimoramento das técnicas para a identificação das mutações da deficiência da 21-hidroxilase e a possibilidade de extração de DNA de vilo coriônico possibilitam o diagnóstico genético a partir da 10ª semana de gestação.

## ■ TRATAMENTO

O tratamento baseia-se na reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide em doses fisiológicas, com o objetivo de bloquear o hiperandrogenismo adrenal, sem causar efeitos adversos advindos do hipercortisolismo. Vale notar que as prioridades do tratamento mudam de acordo com a faixa etária. Na infância, o foco é evitar a desidratação, identificação correta do gênero, otimização do crescimento e desenvolvimento e realização da genitoplastia feminilizante precoce. No adulto, os objetivos são assegurar a fertilidade e prevenir efeitos adversos associados ao hipercortisolismo, como obesidade, síndrome metabólica (SM) e osteoporose.

### ■ Tratamento pré-natal

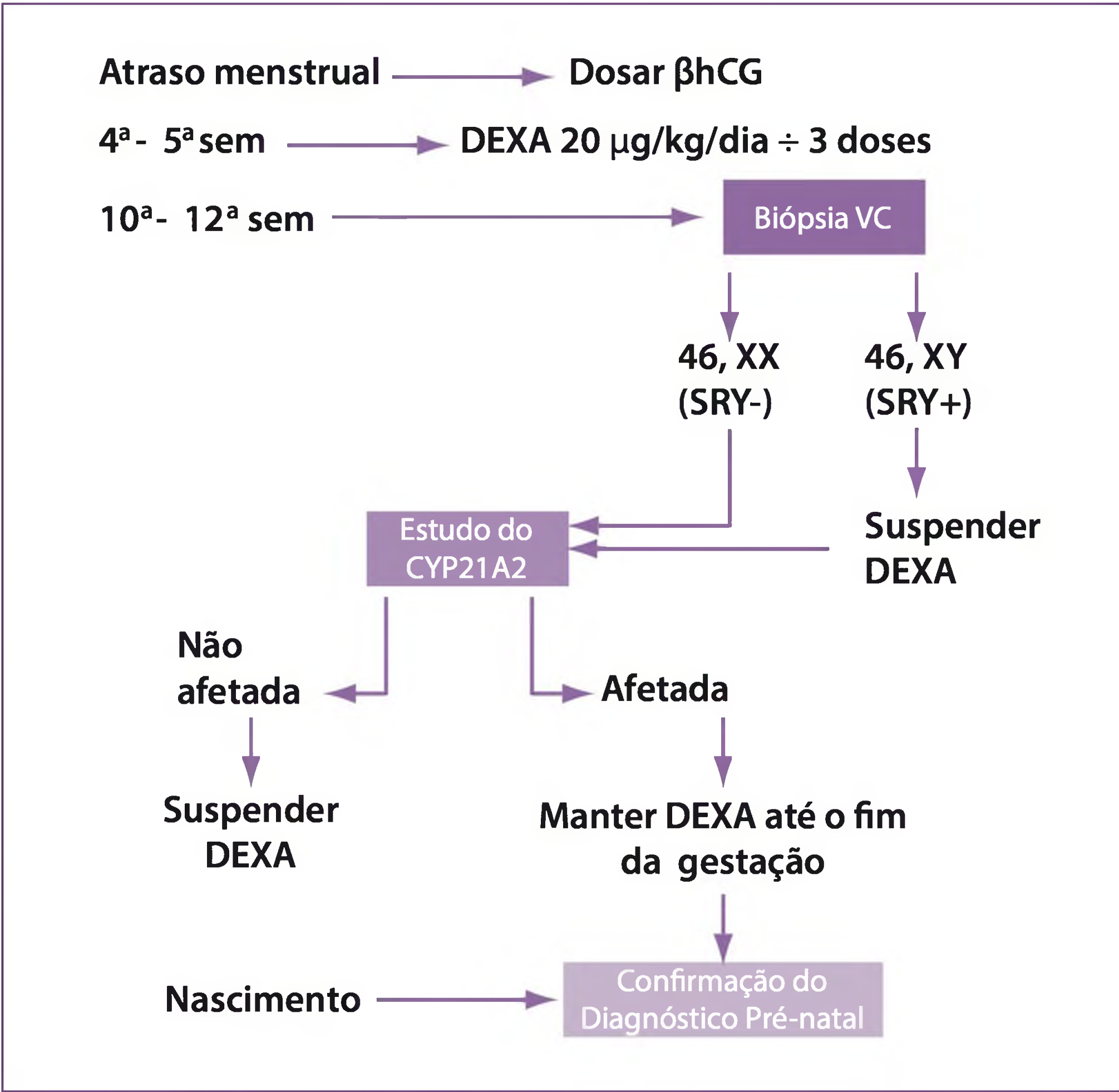
O tratamento pré-natal (Figura 2.4) continua sendo considerado uma terapia experimental e somente deverá ser realizado em instituições acadêmicas capazes de fazer seguimento a longo prazo dos indivíduos submetidos ao tratamento (afetados ou não), a fim de que os riscos e os benefícios possam ser bem-definidos.<sup>16</sup> O objetivo principal é evitar a virilização intra-útero da genitália externa de feto feminino portador da forma clássica, reduzindo a necessidade de realização da genitoplastia e o impacto psicológico gerado por essa virilização.

Como a diferenciação da genitália externa inicia-se precocemente, o tratamento deve ser instituído entre a 6ª e 7ª semanas de gestação a todas as gestantes de risco,<sup>42</sup> não se justificando a sua instituição após a 10ª semana de gestação. Vale advertir que a HAC é uma doença autossômica recessiva, e apenas 1 a cada 4 fetos serão comprometidos. Adicionalmente, metade dos fetos será do sexo masculino, logo, apenas 1 a cada 8 fetos tratados se beneficiará com o tratamento pré-natal.

Após a confirmação da gestação pelo  $\beta$ hCG positivo, o protocolo mais utilizado para o tratamento pré-natal consiste em iniciar a terapia com dexametasona na dose de 20 mg/kg/dia dividida em 3 tomadas.<sup>42</sup> Entre a 10ª e a 12ª semanas de gestação, realiza-se a biópsia de vilo coriônico para a extração de DNA e a determinação do sexo fetal por meio da pesquisa do gene SRY, pela reação de polimerização em cadeia (PCR). No caso de o feto ser do sexo masculino, não há riscos de malformações genitais e a terapia é suspensa. Por outro lado, se o sexo fetal for feminino, mantém-se a terapia com dexametasona e realiza-se o estudo do DNA do vilo corial das mutações que forem identificadas no DNA do caso índice.

Apenas se o feto apresentar mutações em ambos os alelos deve-se continuar a terapêutica até o nascimento. Caso contrário, o tratamento é interrompido. Todo diag-





**FIGURA 2.4** Fluxograma do diagnóstico e tratamento pré-natal de gestações de risco para feto afetado com a forma clássica da HAC-21OH.

nóstico pré-natal (normal ou afetado) deve ser confirmado na 1ª semana de vida. A terapia pré-natal é aparentemente eficaz na redução ou na eliminação da virilização da genitália externa fetal, com taxa de sucesso entre 80% e 85%.<sup>43</sup> Em uma das maiores séries da literatura, em que foram avaliadas 532 gestações de risco para a deficiência da 21-hidroxilase, foram diagnosticados 61 fetos femininos portadores da forma clássica. Vinte e cinco fetos foram submetidos à terapia com dexametasona antes da 9ª semana de gestação: metade das meninas nasceu com genitália externa normal e, as demais, apenas com pequena virilização (sempre menor do que a do caso índice), sem necessidade da realização da genitoplastia na maioria dos casos.<sup>42,44</sup>

Os dados referentes à segurança do tratamento de longo prazo ainda são limitados. Com relação à segurança das mães, estudos demonstraram apenas um pequeno aumento de peso, cerca de 3 kg, e edema nas mulheres tratadas.<sup>42</sup> Com relação à segurança dos fetos, aparentemente a incidência de abortos espontâneos é igual à da população geral, e não são encontradas alterações nos parâmetros antropométricos ao nascimento e no desenvolvimento subsequente.<sup>44</sup> Em uma metanálise de estudos envolvendo a segurança de longo prazo para as crianças que foram submetidas à dexametasona na vida fetal, não foram detectadas diferenças no comportamento e no humor.<sup>45</sup>

Outro ponto muito debatido na literatura é com relação à indicação de tratamento pré-natal com o objetivo de evitar a virilização cerebral do feto, uma vez que se observa



que meninas com HAC-21OH apresentam maior frequência de comportamento tipicamente masculino.<sup>11</sup> Esse fato levanta a hipótese de que altos níveis de testosterona na vida pré-natal pode influenciar o comportamento sexual de meninas com HAC-21OH.

### ■ Tratamento pós-natal

O tratamento pós-natal visa a repor as necessidades fisiológicas de glicocorticoide e/ou mineralocorticoide, com o objetivo de reduzir o hiperandrogenismo e prevenir a desidratação por perda de sal, sem afetar o crescimento e o desenvolvimento. Nos pacientes em fase de crescimento, a medicação escolhida é o acetato de hidrocortisona na dose de 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>/dia ou o acetato de cortisona 18 a 20 mg/m<sup>2</sup>/dia, ambos divididos em 3 tomadas.<sup>16</sup> A meia-vida curta desses glicocorticoides minimiza a supressão do crescimento e outros efeitos colaterais que são frequentemente observados com glicocorticoides mais potentes, como a prednisona e a dexametasona.<sup>46,47</sup>

Para fins didáticos, o tratamento será dividido entre períodos neonatal, infância e pós-puberal.

### ■ Tratamento na fase neonatal

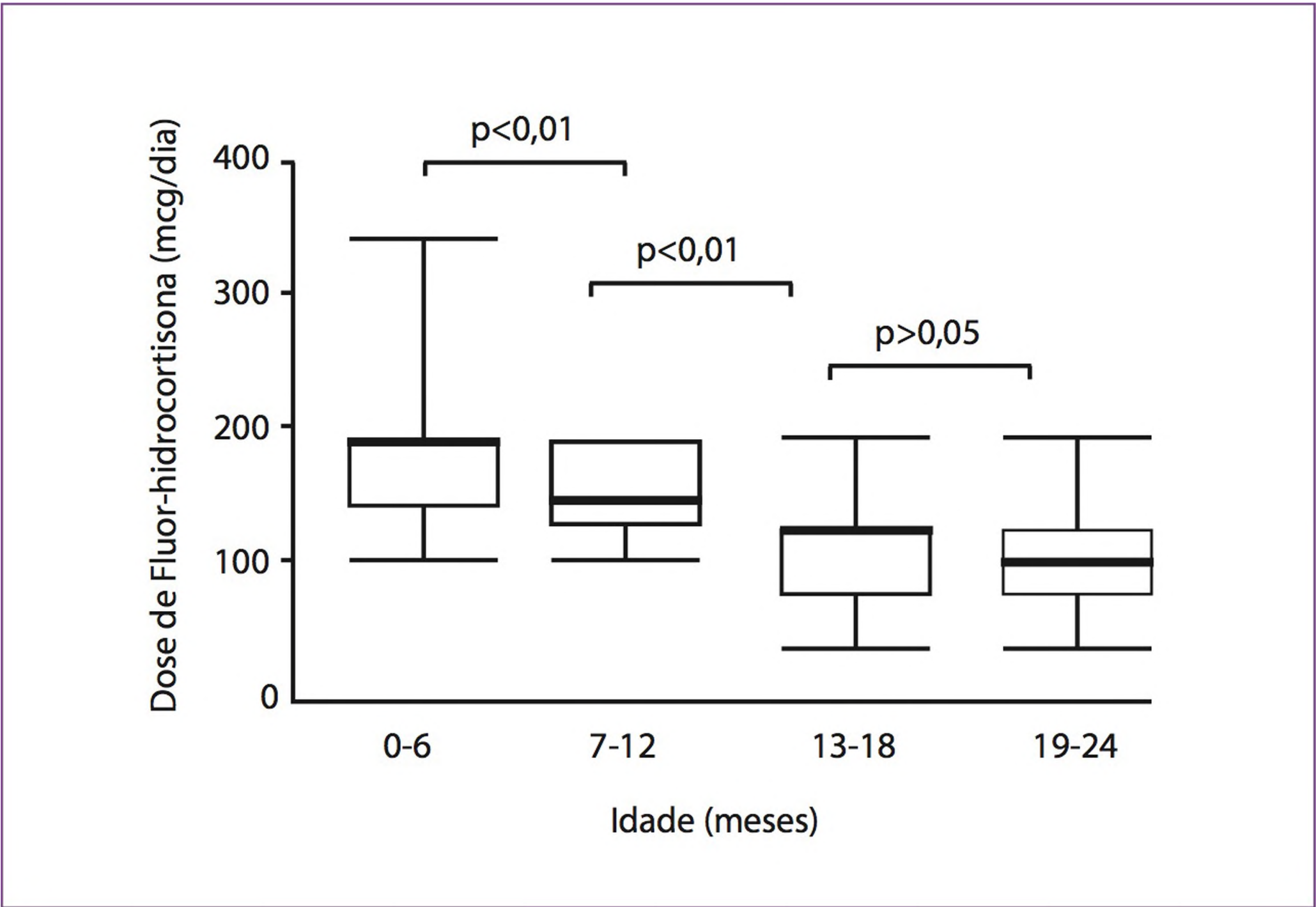
O tratamento da crise de perda de sal consiste na hidratação com reposição de sódio e na administração endovenosa de hidrocortisona na dose inicial de 50 mg/m<sup>2</sup>, seguida de manutenção com 25 a 50 mg/m<sup>2</sup> a cada 8 horas até o recomeço da alimentação. Compensada a fase aguda, inicia-se o uso do acetato de hidrocortisona ou acetato de cortisona nas doses descritas acima. Os dados ainda são controversos na determinação se a maior dose deve ser diurna ou noturna.<sup>48</sup> Porém, na nossa experiência, ocorre melhor controle do hiperandrogenismo com a utilização da dose noturna 20% maior do que as demais.

Vale ressaltar que o acetato de hidrocortisona/cortisona em comprimido e em suspensão não são bioequivalentes. A suspensão é inadequada para controle da HAC, pois não há uma distribuição uniforme da medicação na solução.<sup>49</sup> O recomendável é diluir um comprimido macerado em pequena quantidade de líquido imediatamente antes da administração.

Na forma PS associa-se o uso de 9 $\alpha$ -flúor-hidrocortisona 150 a 250 mcg via oral (VO) em dose única pela manhã. Existe uma ampla variação da necessidade de dose de reposição entre os RN, mas dados da casuística do Serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP mostram que a dose média inicial até o 6º mês de vida é de aproximadamente 200 mcg/dia. A necessidade de mineralocorticoide tende a diminuir rapidamente nos primeiros meses de vida devido ao aumento da maturidade renal com a idade<sup>50</sup> (Figura 2.5). Nas crianças portadoras da forma PS e em aleitamento materno exclusivo, é fundamental a associação de cloreto de sódio 1 a 2 g/dia diluídos em água, pois a quantidade de sódio no leite materno é insuficiente para suprir a demanda desses pacientes.<sup>51,52</sup>

O seguimento das crianças portadoras da forma PS deve ser semanal no 1º mês de vida e, a seguir, a cada 2 ou 3 semanas para adequação das doses do glico e mineralocorticoide. O exame clínico deve avaliar peso, altura, velocidade de crescimento e pressão arterial (PA). Os exames bioquímicos de sódio e potássio são realizados semanalmente nas primeiras semanas para ajuste da dose do mineralocorticoide e, uma vez atingida a estabilização hidroeletrólítica, as dosagens passam a ser quinzenais e, posteriormente, mensais.





**FIGURA 2.5** Gráfico representando a dose média diária de 9a-fluorhidrocortisona de 23 pacientes portadores da forma PS durante os primeiros 2 anos de vida acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP. A dose média utilizada entre 0 e 6 meses foi de 200 mcg/dia (100-350), entre 7 e 18 meses foi de 150 mcg/dia, e entre 19 e 24 meses foi de 125 mcg/dia. **Fonte:** Dados dos pacientes acompanhados no Ambulatório de HAC da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP.

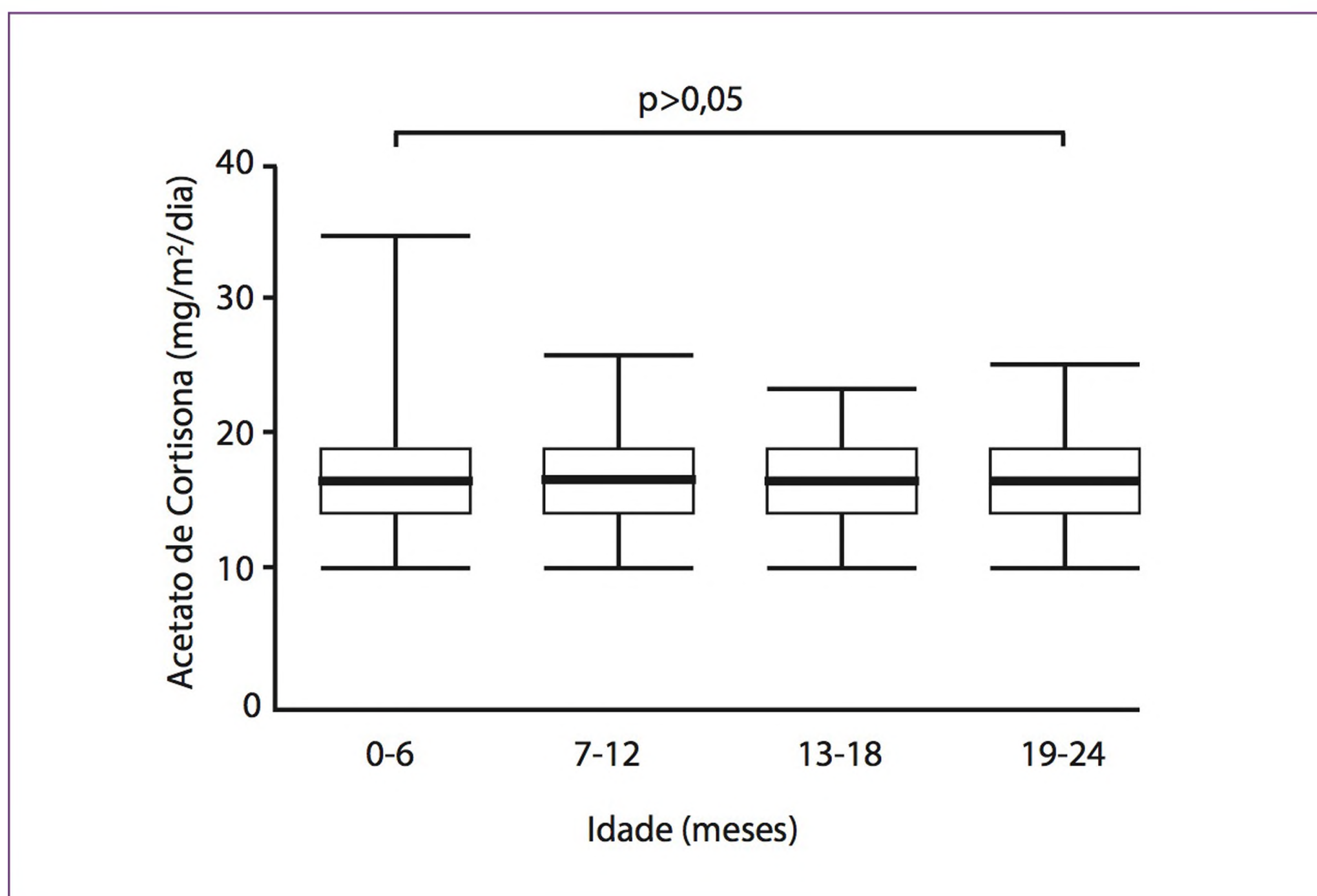
### Tratamento na infância

A dose inicial de reposição de acetato de hidrocortisona ou de cortisona é a mesma do neonato, 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> e 18 a 20 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Na nossa experiência não houve diferença na dose de acetato de cortisona ao longo da infância nos pacientes com a forma clássica (Figura 2.6). No entanto, outros autores demonstraram aumento da necessidade da dose de hidrocortisona na puberdade e sugerem que isso seja devido ao aumento do *clearance* de cortisol.<sup>53,54</sup> Por outro lado, com o crescimento, observa-se uma diminuição da necessidade de 9- $\alpha$ -flúor-hidrocortisona. Por isso, a dose varia geralmente de 150 a 200 mcg/dia no 1º ano de vida, de 100 a 150 mcg/dia após os 2 anos, e se estabiliza em 50 mcg/dia após os 4 anos, até o final do período de crescimento. As crianças devem ser acompanhadas a cada 3 meses.

É considerado bom controle clínico quando ocorrer ausência de sinais de virilização ou de Cushing, PA normal, velocidade de crescimento entre os percentis 25 e 90 de Tanner, controle do avanço da idade óssea, normalização dos valores de androstenediona e testosterona para sexo e idade.

As dosagens hormonais são obtidas trimestralmente pela manhã, antes do recebimento das medicações. É importante observar que as concentrações de 17OHP podem permanecer elevadas nos casos de forma clássica, mesmo entre os pacientes com bom controle hormonal.





**FIGURA 2.6** O gráfico mostra que a dose média de acetato de cortisona utilizada ao longo da infância de 30 pacientes com forma clássica, acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP, foi semelhante, variando de 18 a 20 mg/m<sup>2</sup>/dia. **Fonte:** Dados dos pacientes acompanhados no Ambulatório de HAC da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP.

Em nossa experiência, a semelhança das recomendações da Endocrine Society, a tentativa de normalização da 17OHP e/ou sua redução para valores abaixo de 10 ng/mL geralmente associa-se com o aparecimento dos efeitos metabólicos adversos do glicocorticoide, além da redução da velocidade do crescimento.<sup>16</sup>

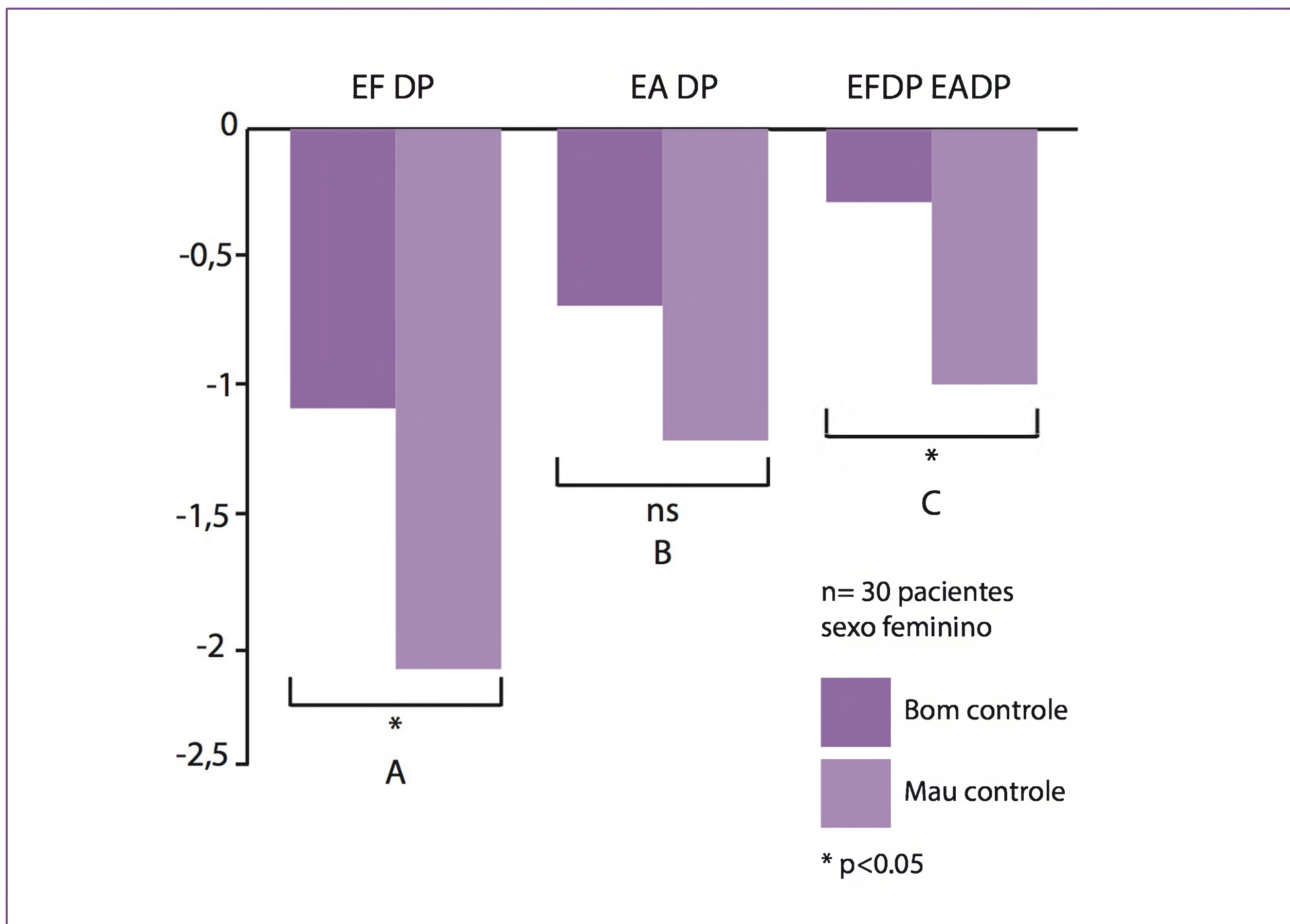
A análise de 30 pacientes do sexo feminino com a forma clássica acompanhadas em nosso ambulatório, que foram tratadas com acetato de cortisona desde o diagnóstico, demonstrou que aquelas com bom controle hormonal alcançaram estatura final (EF) semelhante à estatura-alvo (EA), ao passo que as pacientes com controle inadequado estavam em média -1,2 desvio-padrão (DP) abaixo da EA (Figura 2.7).

Nas crianças que fazem uso de mineralocorticoide, os valores de sódio, potássio e APR devem ser monitorados. A grande maioria dos casos, apesar de possuir valores normais de sódio, potássio e PA, mantém valores discretamente elevados da APR (4 a 7 ng/mL/h).<sup>55</sup>

As crianças com a forma NC sintomática, evoluindo com pubarca precoce, com ou sem avanço de idade óssea, devem ser tratadas com acetato de hidrocortisona ou cortisona.<sup>16</sup>

Nas pacientes acompanhadas em nosso laboratório, a dose de acetato de cortisona necessária para o controle do hiperandrogenismo foi menor do que a necessária na forma clássica (15 mg/m<sup>2</sup>/dia, entre 7 e 10 anos, e 16 mg/m<sup>2</sup>/dia, entre 11 e 14 anos). Nas adolescentes com queixa de irregularidade menstrual e acne, as manifestações geralmente se reverteram após 3 meses do uso de glicocorticoide. No entanto, a melhora





**FIGURA 2.7** Observa-se importante diferença na altura final entre o grupo de pacientes com bom e mau controle hormonal (A). A estatura alvo foi semelhante entre os grupos de bom e mau controle (B). A diferença entre altura final e a estatura alvo foi maior no grupo com mau controle (C). **Fonte:** Dados dos pacientes acompanhados no Ambulatório de HAC da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP.

do hirsutismo é mais lenta e ocorre, no mínimo, em 6 meses.<sup>56</sup> Foi utilizada a menor dose de glicocorticoide capaz de normalizar as concentrações de andrógenos (testosterona e androstenediona) para idade e sexo.

Os indivíduos com forma NC críptica não devem ser tratados, mas acompanhados anualmente.<sup>16</sup> Aproximadamente metade desses pacientes desenvolve alguma sintomatologia durante o seguimento, como nódulo adrenal ou crescimento de resto adrenal testicular.<sup>13</sup>

### Tratamento na idade pós-puberal

Depois de cessado o crescimento, o tratamento com glicocorticoide pode ser substituído por baixas doses de prednisona (5 a 7,5 mg/dia divididos em 2 doses) ou dexametasona (0,1 a 0,5 mg/dia em dose única ao deitar), para facilitar a posologia. Em nosso serviço, utilizamos a dexametasona, por possuir maior meia-vida. A dose média utilizada para as formas clínicas NC e clássica é de 0,2 mg/dia e 0,3 mg/dia, respectivamente. Para esta posologia a melhor forma farmacêutica é o elixir que contém 0,1 mg/mL.

Os pacientes devem ser monitorados quanto à presença de sinais de síndrome de Cushing iatrogênica, como ganho de peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e



osteopenia. O controle hormonal é avaliado semestralmente com dosagens de androstenediona no sexo masculino e de androstenediona e testosterona no sexo feminino – lembrando que, nas mulheres, essas dosagens são realizadas durante a fase folicular do ciclo menstrual.

Nos pacientes com a forma PS, a reposição de 9- $\alpha$ -flúor-hidro cortisona é mantida na dose máxima de 50 mg/dia. Entretanto, nos pacientes que apresentam valores normais da APR, avalia-se a possibilidade de suspendê-la gradativamente. Em aproximadamente 30% de nossos casos, nota-se melhora da capacidade de retenção de sal ao longo da vida, sugerindo que o mecanismo responsável pode ser uma 21-hidroxilação extra-adrenal.<sup>57</sup>

Com relação aos efeitos da reposição crônica de glicocorticoide, alguns estudos demonstraram aumento da prevalência de obesidade, hipertensão arterial, intolerância à glicose e dislipidemia em adultos com HAC-21OH.<sup>58-60</sup> Na casuística do serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP, apenas o sexo masculino com a forma PS apresentou uma maior incidência de obesidade. Porém, nesses pacientes, a presença de obesidade esteve fortemente associada à história familiar.<sup>61</sup> Essas divergências nos achados podem estar relacionadas à heterogeneidade das casuísticas e às diferenças nos protocolos de tratamento e seguimento.

Com relação aos efeitos de longo prazo do glicocorticoide na massa óssea, não existem evidências da diminuição da massa óssea com as doses de reposição de glicocorticoide de curta ação, preconizadas atualmente para crianças e adolescentes.<sup>62,63</sup> Os pacientes devem ser orientados a ter uma boa ingestão de cálcio e vitamina D e a praticar atividade física regularmente. Recomenda-se a avaliação da densidade mineral óssea (DMO) apenas para os casos com fatores de risco, uso de glicocorticoides de ação intermediária ou longa durante as fases de crescimento e para aqueles que necessitam de doses elevadas.

A pesquisa de massas adrenais somente é preconizada aos pacientes com controle hormonal ruim ou evolução clínica atípica, isto é, dificuldade de normalização das concentrações de andrógenos não associada à falta de aderência. Nesses casos, o superestímulo crônico das adrenais aumenta a prevalência de tumores adrenais, incluindo mielolipomas.<sup>47</sup>

A avaliação da fertilidade em homens e mulheres com HAC tem sido de grande interesse. Tem se demonstrado aumento de infertilidade em homens com mau controle hormonal ao longo da vida, que estaria associada principalmente ao crescimento de restos adrenais nos testículos.<sup>65</sup>

Nos pacientes acompanhados em nosso serviço, foram identificados restos adrenais testiculares, uni ou bilaterais em 6/19 homens com a forma clássica. Em dois pacientes, após a otimização do controle hormonal por 6 a 12 meses, houve a regressão completa dos nódulos. A literatura também confirma a regressão dos restos adrenais após a otimização do tratamento com glicocorticoide.<sup>16,66</sup> A realização de ultrassom testicular e espermograma é recomendada para todos os pacientes adultos e para aqueles com inadequado controle hormonal. Contudo, ainda não existem protocolos indicando com qual frequência esses exames deveriam ser repetidos. Em contrapartida, a análise de 106 pacientes do sexo feminino com a forma clássica da HAC e de 25 pacientes com a forma NC, todas com adequado controle hormonal, encontrou que ambos os grupos apresentaram uma taxa normal de gestação de 91,3%.<sup>67</sup> Entretanto, os autores ressaltaram a menor intenção de maternidade nas pacientes com forma clássica, o que pode ser decorrente da virilização cerebral fetal e/ou inadequação da reconstrução da genitália externa.



É imprescindível que todos os pacientes recebam um relatório médico contendo o diagnóstico, o tratamento habitual e a orientação frente a situações de emergência. Os familiares devem estar esclarecidos para a importância de dobrar a dose do glicocorticoide em situações de estresse, febre ou infecções. Em caso de vômitos, desidratação ou cirurgias deverá ser administrada a hidrocortisona por via parenteral, além da hidratação necessária.

## ■ GENITOPLASTIA

A criança passa a ter noção de seu sexo a partir de 2 anos de vida e, portanto, a genitoplastia deve ser realizada antes dessa idade, por cirurgião com experiência em ambiguidade genital.<sup>16</sup> A genitoplastia tem como objetivos proporcionar uma genitália com um aspecto mais próximo do normal e permitir a sua funcionalidade.

A cirurgia consiste na clitoroplastia, com manutenção da glândula clitoriana tópica, ressecção do tecido fálico erétil, preservação do feixe vasculonervoso, abertura do seio urogenital e ampliação do introito vaginal. A abertura do seio urogenital e a sua ampliação por meio de um retalho em forma de V invertido asseguram nas pacientes um introito vaginal sem estenose, dispensando a necessidade de cirurgia ou mesmo do uso de moldes para dilatação na idade adulta.<sup>68</sup>

## ■ Avaliação psicológica

É fundamental o acompanhamento psicológico para auxiliar na aceitação da doença pelo paciente e seus familiares, na aderência à terapia e na adequação do sexo social com a identidade de gênero. Na forma clássica da HAC-21OH, descreve-se maior frequência de agressividade e comportamento social mais próximo do sexo masculino.<sup>69</sup> Entretanto, esses estudos não correlacionaram tais achados com o grau de controle hormonal pós-natal.

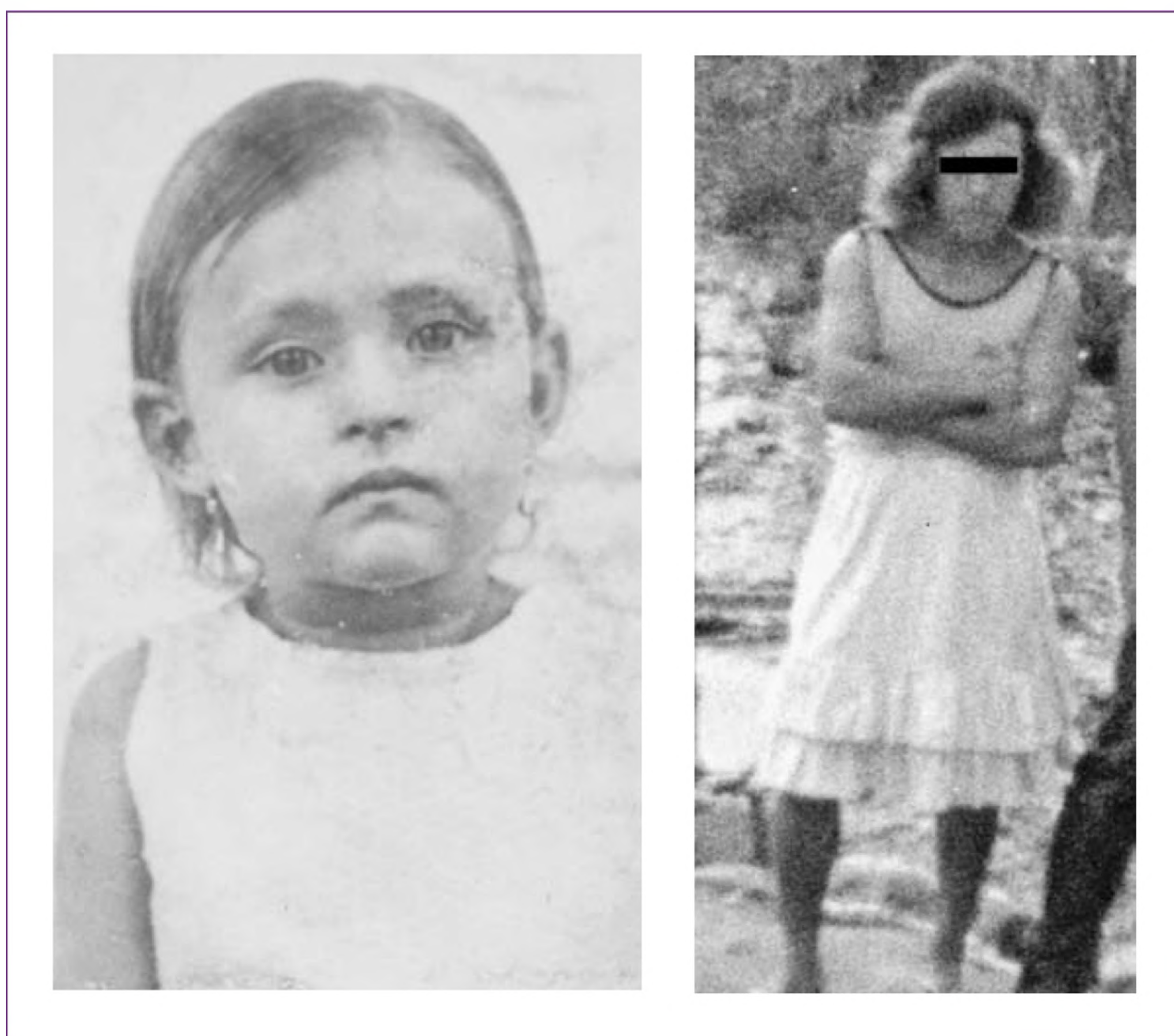
No Serviço de Endocrinologia do HC-FMUSP, 98% das pacientes com a forma clássica tratadas desde a infância e com bom controle hormonal apresentam orientação sexual heterossexual.<sup>70</sup> As pacientes que apresentam orientação sexual homossexual, exceto uma, apresentaram controle hormonal ruim durante todo o período de desenvolvimento. Todas as pacientes que mudaram do sexo social feminino para o masculino tiveram diagnóstico de forma virilizante muito tardio e tratamento iniciado apenas na adolescência (Figura 2.8). Portanto, os dados sugerem um papel importante das concentrações elevadas de andrógenos na vida pós-natal atuando no comportamento sexual cerebral.

## ■ TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL

Os pacientes com HAC, nas formas clássica e NC, estão sujeitos ao desenvolvimento de puberdade precoce central. Dentre os pacientes acompanhados em nosso serviço, 25% dos portadores da forma clássica e 19% dos casos de forma NC desenvolveram puberdade precoce central. Esse quadro ocorre nos pacientes com importante avanço da idade óssea ao diagnóstico e/ou inadequado controle hormonal.

O uso de agonista do GnRH para o tratamento da puberdade precoce central secundária em pacientes com HAC demonstrou melhora da EF.<sup>71</sup> Em nosso serviço, temos





**FIGURA 2.8** Modificação do fenótipo e da identidade sexual em paciente 46,XX com a forma clássica da HAC-21OH não tratada.

utilizado o acetato de ciproterona 75 a 100 mg/m<sup>2</sup>/dia em substituição ao análogo do GnRH, mas, com o uso dessa medicação, é necessária a redução da dose de acetato de cortisona para 10 mg/m<sup>2</sup>/dia. A média da EF dos pacientes tratados com acetato de ciproterona e baixas doses de acetato de cortisona foi compatível com a média da EA. O acetato de ciproterona, além de fazer o bloqueio central do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), tem a vantagem de bloquear os andrógenos periféricamente, contribuindo para o controle do avanço da idade óssea.

## ■ TRATAMENTOS ADICIONAIS

Apesar do tratamento adequado de substituição com glicocorticoide e/ou mineralocorticoide, a EF pode não atingir a EA. Dados de metanálise de 18 centros demonstraram que a média da EF dos pacientes com a forma clássica da HAC foi de -1,37 DP, ou 10 cm abaixo da média populacional. Os pacientes que tiveram o diagnóstico antes de 1 ano de vida tiveram melhor prognóstico de altura.<sup>72</sup> Sugere-se que a utilização de doses excessivas de glicocorticoide ou o uso de glicocorticoide de meia-vida longa durante o período de crescimento podem comprometer a EF.<sup>46-73</sup>

Nos pacientes com previsão de EF abaixo de -2,5DP têm sido propostas algumas alternativas terapêuticas experimentais e, portanto, devem ser conduzidas em centros acadêmicos de excelência. A associação de hidrocortisona em baixa dose, fludrocortiso-



na, flutamida (inibidor da 5- $\alpha$ -redutase tipo 2) e testolactona (inibidor da aromatase) mostra resultados promissores após 2 anos de tratamento com raros efeitos colaterais.<sup>74</sup> Porém, não há resultados de longo prazo confirmando a segurança e a eficácia dessa terapia.

Outra opção terapêutica para esses casos é a utilização de hormônio de crescimento (GH) recombinante, isolado ou em associação com agonista do GnRH, que mostrou melhora da velocidade de crescimento e da previsão de EF em +1,1 DP.<sup>75</sup>

## ■ FORMAS RARAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

### ● Hiperplasia adrenal congênita lipóidica

A HAC lipóidica é a forma mais grave dos defeitos esteroidogênicos e é caracterizada por um erro inato na conversão do colesterol para pregnenolona, prejudicando toda a síntese de esteroides adrenal e gonadal. Esse defeito provoca o acúmulo de ésteres de colesterol nas glândulas suprarrenais levando a um aumento do seu volume. A incidência de HAC lipóide é desconhecida, mas é mais frequente em populações japonesas, coreanas e palestinas.<sup>76</sup>

As causas mais comuns de insuficiência adrenal no período neonatal são a HAC lipóidica juntamente com a HAC-21OH e hipoplasia adrenal congênita. A insuficiência adrenal ocorre principalmente durante o período neonatal e infantil precoce.<sup>76</sup> No momento do diagnóstico, geralmente, os pacientes apresentam importante pigmentação da pele, níveis elevados de ACTH e de APR associados à diminuição dos esteroides adrenais. O fenótipo é sempre feminino porque a esteroidogênese gonadal pré e pós-natal é afetada. Os pacientes com cariótipo 46, XY nascem com genitália externa feminina ou levemente ambígua com vagina em fundo cego e ausência de derivados de Müller e, quando sobrevivem, não apresentam desenvolvimento puberal. Os pacientes 46,XX que atingem a idade puberal apresentam genitália externa e interna normal e, geralmente, desenvolvem telarca espontânea e menarca. Nas mulheres adultas ocorre um aumento dos níveis de LH, os ovários ficam aumentados multicísticos, com hipertrofia estromal, e estas pacientes desenvolvem insuficiência ovariana progressiva.

Como ocorre na maioria dos defeitos da esteroidogênese adrenal, na HAC lipóidica há um espectro de manifestações clínicas que resultam de diferentes mutações em diferentes proteínas. A forma mais branda descrita foi a causada pelo comprometimento da proteína STAR. A forma não clássica foi caracterizada por órgãos genitais externos masculinos normais em um paciente 46, XY, com testículos tópicos, e importante pigmentação da pele aos 2 anos de idade.<sup>77</sup>

Algumas alterações neurológicas foram identificadas em alguns pacientes com HAC lipóidica, como retardo mental, quociente de inteligência reduzido e atrofia cerebral. Supõe-se que os neuroesteroides desempenham um papel importante no processo de memória e são fatores tróficos no sistema nervoso, consequentemente, os sintomas neurológicos poderiam ser secundários à insuficiência da esteroidogênese cerebral ou a anormalidades eletrolíticas precoces.<sup>78</sup> Estudos por imagens revelam glândulas suprarrenais muito aumentadas devido ao acúmulo de lipídios.

Na avaliação diagnóstica laboratorial da HAC lipóidica, é importante determinar a presença de anticorpos antiadrenais, para afastar uma causa comum de insuficiência adrenal, que é a doença de Addison autoimune.



## Genética molecular e fisiopatologia

A HAC lipoídica pode ser causada por alterações na proteína STAR ou pela deficiência da enzima P450scc.

O primeiro defeito molecular identificado foi a presença de mutações no gene STAR, localizado no cromossomo 8p11.2 com uma herança autossômica recessiva. A proteína STAR é expressa nas glândulas adrenais e nas gônadas, mas não na placenta, e media as ações do ACTH e da angiotensina II, nas adrenais, e de LH, nas gônadas, levando a um aumento rápido de esteroides no soro. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas sabe-se que ela aumenta o fluxo de colesterol para o interior da mitocôndria, onde ocorre a conversão de colesterol em pregnenolona.

Os defeitos na STAR justificam a fisiopatologia da HAC lipoídica por 2 mecanismos: primeiro, o comprometimento da atividade da STAR leva à consequente perda da síntese dos esteroides e, segundo, o acúmulo de gotículas lipídicas, que são tóxicas para as células, causam destruição das células adrenais e gonadais. Estes mecanismos podem explicar algumas das manifestações clínicas, como a crise de perda de sal mais tardia, porque a angiotensina na vida fetal não estimula a zona glomerulosa e não existem lesões celulares devido ao acúmulo de colesterol. Ao contrário dos testículos, os ovários inicialmente não são danificados até a época da puberdade, quando a estimulação da esteroidogênese pelo LH provoca danos progressivos.

Cerca de 40 diferentes mutações na STAR foram identificadas (ex.: [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) e, algumas delas são comuns em populações específicas, como a mutação G258X, que é comum em japoneses e coreanos, e a R182L, que é comum em palestinos.<sup>78</sup>

O citocromo P450scc, após receber um par de elétrons do NADPH, pela adrenodoxina redutase e pela proteína adrenodoxina, catalisa a conversão de colesterol em pregnenolona na mitocôndria. O gene que codifica a P450scc, o CYP11A, está localizado no cromossomo 15q23-q24, e mutações nesse gene causam uma doença clinicamente indistinguível da HAC lipoídica devido às mutações na STAR. No entanto, a principal diferença é que a haploinsuficiência da P450scc permite uma melhor esteroidogênese do que a identificada na deficiência de STAR, consequentemente, a progressão da insuficiência na esteroidogênese é mais lenta. Pacientes heterozigotos compostos para as mutações na P450scc foram também descritos, mas eles têm, pelo menos, um alelo com atividade residual importante enzimática.<sup>76</sup>

## ■ Hiperplasia adrenal congênita por deficiência 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase

A enzima 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD) catalisa a conversão dos 3β-hidroxiesteroides, como pregnenolona, 17OH-pregnenolona, DHEA e androstenediol em Δ<sup>4</sup>-3-cetoesteroides, como progesterona, 17OH-progesterona, androstenediona e testosterona (Figura 2.1, na página 28). Nos seres humanos há duas isoenzimas 3β-HSD, denominadas tipo I e tipo II, que são 94% homólogas e codificadas por 2 genes no cromossomo 1p13.1, ambas contendo 4 exons e 3 introns, com 93% de homologia. O gene da isoenzima tipo I é expresso na placenta e nos tecidos periféricos, como a glândula mamária, a próstata e a pele. O gene da isoenzima tipo II é expresso no ovário, na adrenal e nos testículos.<sup>79</sup> A HAC, devido à deficiência da 3β-HSD, é uma doença autossômica recessiva rara por conta de mutações no gene que codifica a enzima do tipo II.



A doença afeta ambos os sexos e provoca uma diminuição das esteroidogêneses adrenal e gonadal. As manifestações clínicas variam da forma perdedora de sal no período neonatal à forma não perdedora de sal. Os pacientes 46,XX têm órgãos genitais externos normais ao nascimento ou apenas uma leve clitoromegalia, que ocorre devido à conversão de elevados níveis de  $\Delta^5$ -C19-esteroides em testosterona pela isoenzima  $3\beta$ -HSD tipo I, pubarca precoce na infância ou hirsutismo na idade adulta. Uma vez que a enzima  $3\beta$ -HSD é expressa nos testículos, o comprometimento da síntese de testosterona leva a graus variáveis de subvirilização dos órgãos genitais externos em pacientes 46,XY e a hipogonadismo hipergonadotrófico.

Este diagnóstico deve ser suspeitado em crianças do sexo feminino com pubarca precoce e outros achados de hiperandrogenismo progressivo, como acne facial, aumento do clitóris e idade óssea avançada, nas quais o diagnóstico das deficiências da 21 e 11- $\alpha$ -hidroxilase foram excluídos pelo teste de estímulo com ACTH. O diagnóstico da deficiência de  $3\beta$ -HSD tipo II é difícil em crianças que não mostram evidência de perda de sal.

Inicialmente, o diagnóstico hormonal da deficiência da  $3\beta$ -HSD tipo II era confirmado quando os níveis de 17OH-pregnenolona e 17OH-progesterona e as relações 17OH-pregnenolona/17OH-progesterona ou DHEA/androstenediona, após estímulo com ACTH, eram maiores do que 2 DP acima da média para a idade ou fase da puberdade.<sup>80</sup> Com esses critérios, uma grande proporção de mulheres hirsutas e crianças com pubarca precoce foram diagnosticadas, mas mutações no gene  $3\beta$ HSD2 não foram identificadas nessas pacientes. A partir daí, os critérios do diagnóstico hormonal foram reavaliados, e foi observado que as meninas com pubarca precoce e mutações em ambos os alelos do gene  $3\beta$ HSD2 apresentavam níveis de 17OH-pregnenolona baixos após o estímulo com ACTH  $\geq 25$  DP e  $\geq 36$  DP, respectivamente, e relação 17OH-pregnenolona/cortisol basal e estímulo com ACTH  $\geq 29$  e 52 DP, respectivamente.<sup>81</sup>

## Genética molecular

A deficiência da  $3\beta$ -HSD tipo II é causada por mutações no gene  $3\beta$ HSD2, que está localizado no cromossomo 1p11-13 e é constituído por 4 exons. Mais de 40 mutações foram descritas ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)), e elas estão relacionadas com um espectro de manifestações clínicas, de acordo com o comprometimento da atividade enzimática. Mutações do tipo *nonsense frameshift* ou *missense*, que geralmente abolem a atividade enzimática, estão associadas à forma grave perdedora de sal e aos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY (DDS 46,XY), enquanto defeitos parciais, que conferem 10% de atividade enzimática residual, determinam a forma menos grave, com pouca ou nenhuma perda de sal e DDS 46, XY.<sup>79-82</sup>

## ■ Hiperplasia adrenal congênita por deficiência P450c17

A enzima P450c17 catalisa 2 reações diferentes: a 17- $\alpha$ -hidroxilação da progesterona e da pregnenolona, e a clivagem da ligação de carbono C17-20 através de uma atividade 17,20 liase para produzir dehidroepiandrosterona e androstenediona em adrenal e gônadas. Para a atividade catalítica da P450c17, uma doação de elétrons a partir de NADPH é necessária pela P450-oxidoreductase.<sup>83</sup> A primeira atividade, a 17- $\alpha$ -hidroxilase, é necessária para a produção de glicocorticoide, e ambas as atividades são necessárias para a produção de andrógenos. A deficiência da P450c17 é uma forma rara de HAC, que ocorre aproximadamente em 1 a cada 50 mil nascidos vivos.<sup>84</sup>



A deficiência de 17- $\alpha$ -hidroxilase pode ser isolada ou combinada com 17,20 liase, sendo a forma combinada a mais comum. Provoca uma diminuição da produção de cortisol, com hipersecreção secundária de ACTH, 11-desoxicorticosterona (DOCA) e corticosterona (Figura 2.1, na página 28). O aumento dos níveis de DOCA causa um estado de excesso de mineralocorticoide caracterizado por hipertensão, hipocalemia, supressão da APR e níveis baixos de aldosterona. Apesar da produção diminuída de glicocorticoides, os elevados níveis de corticosterona podem proteger contra uma insuficiência adrenal, devido à sua atividade glicocorticoide, o que não ocorre na maioria dos defeitos enzimáticos adrenais. Geralmente, a doença permanece oculta até a adolescência ou início da idade adulta, quando os pacientes são avaliados devido à puberdade tardia, amenorreia primária e/ou hipertensão.

Na deficiência da 17,20-liase, há uma diminuição da produção de andrógenos adrenais e gonadais, determinando ambiguidade genital em pacientes 46,XY. Se a hipertensão não está presente, esse diagnóstico pode ser confundido com outros defeitos de síntese de testosterona.<sup>84</sup> Embora seja raro, há relatos de pacientes com deficiência isolada de 17,20 liase.<sup>82</sup> A frequência de diagnóstico no sexo masculino é maior do que no feminino, provavelmente pela ausência de malformações dos genitais externos e internos nas mulheres. As mulheres afetadas podem apresentar puberdade atrasada com ausência de adrenarca e amenorreia primária associadas ao aumento dos níveis de gonadotrofinas e/ou hipertensão grave.<sup>84,85</sup>

O diagnóstico hormonal é confirmado com a dosagem de 11-desoxicorticosterona, corticosterona e pregnenolona, no entanto, estes métodos não estão disponíveis em vários centros. A eficiência da dosagem de progesterona no diagnóstico de deficiência de P450c17 foi avaliada em pacientes portadores de mutações em ambos os alelos do gene CYP17A1. Todos os pacientes tinham elevados níveis basais de progesterona, de 0,7 a 14 ng/mL, em comparação com indivíduos normais. A vantagem da dosagem da progesterona é que é uma metodologia fácil, que pode ser realizada na maioria dos laboratórios, permitindo um diagnóstico adequado. Os níveis de progesterona também podem ser elevados em outros defeitos enzimáticos, mas a ausência de um fenótipo de virilização e elevados níveis de 17OH-progesterona ou 11-deoxicortisol excluem essas condições<sup>84</sup> – os níveis de ACTH são ligeiramente aumentados, e a APR é suprimida. Pacientes adultos, de ambos os sexos, apresentaram níveis elevados de gonadotrofinas, com níveis muito baixos de testosterona ou estradiol, enquanto os pacientes pré-púberes apresentaram níveis de gonadotrofinas normais. A deficiência da 17- $\alpha$ -hidroxilase determina baixos níveis de cortisol basal, mas não existe uma resposta subnormal após estímulo com ACTH.

## Genética molecular

A enzima P450c17 é codificada pelo gene CYP17A1 localizado no cromossomo 10q24.3 e contém 8 exons. Várias mutações nesse gene, incluindo as do tipo *missense*, *nonsense*, duplicações e deleções, levam à deficiência combinada da 17- $\alpha$ -hidroxilase/17,20-liase ou deficiência de 17,20-liase isolada. Até o momento, foram descritas cerca de 60 mutações no gene CYP17A1([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)), e a maior parte delas representa eventos mutagênicos casuais embora, para algumas destas mutações, um efeito fundador tem sido sugerido.<sup>84</sup>

Na correlação genótipo-fenótipo, tem sido observado que todos os pacientes 46,XY com a deficiência completa apresentam genitais externos quase totalmente feminilizados.



No entanto, a idade de início da hipertensão e da hipocalcemia varia mesmo entre os pacientes com mutações que conferem insuficiência total da atividade enzimática.<sup>86</sup>

### ■ Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 11-β-hidroxilase

A deficiência da 11-β-hidroxilase é responsável por 5% a 8% dos casos de HAC, ocorrendo em cerca de 1 a cada 200 mil nascidos vivos, embora em alguns grupos étnicos, como os judeus marroquinos, a prevalência chegue a 1 a cada 5 mil nascimentos.<sup>86,87</sup>

Existem 2 enzimas 11-β-hidroxilase, a P450c11β e a P450c11AS. A primeira catalisa a conversão de 11-desoxicorticosterona e 11-deoxicortisol em corticosterona e cortisol, respectivamente. A segunda, a aldosterona sintetase, catalisa a conversão de 11-desoxicorticosterona em corticosterona e de corticosterona em aldosterona.

A deficiência de 11-β-hidroxilase ocorre devido a uma diminuição da atividade da P450c11β, que provoca uma diminuição da síntese de cortisol e, com a subsequente estimulação crônica do ACTH, um acúmulo dos precursores 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona. A via dos andrógenos é desbloqueada, e os precursores são desviados para esta via, resultando em hiperandrogenismo (Figura 2.1, na página 28).

A doença é classificada nas formas clássica e não clássica. Na forma clássica, semelhante à HAC-21OH, o excesso de andrógenos leva à virilização da genitália externa em fetos do sexo feminino. Após o nascimento, sem tratamento, a contínua elevada produção de andrógenos determina uma pseudopuberdade precoce, associada ao rápido crescimento somático e ao avanço da idade óssea, resultando em baixa estatura final em ambos os sexos. A hipertensão, identificada em cerca de 60% dos casos, ocorre devido aos elevados níveis de 11-desoxicorticosterona, que leva à retenção de sal e água e expansão de volume.<sup>82</sup>

A forma não clássica é caracterizada por genitália externa normal ao nascimento, e o quadro clínico manifesta-se na infância ou na idade adulta com hiperandrogenismo, incluindo pubarca precoce, acne, hirsutismo, alterações menstruais e infertilidade. Nesta forma clínica, não ocorre hipertensão arterial.

O diagnóstico hormonal da forma clássica é confirmado pelos elevados níveis de 11-deoxicortisol, 11-desoxicorticosterona e corticosterona no plasma ou medidas de tetrahidrometabólitos na urina. Os níveis basais de 11-deoxicortisol são muito elevados na forma clássica, sendo o valor mais baixo encontrado nos nossos pacientes o de 100 ng/mL. Os níveis de testosterona são aumentados, bem como os níveis de ACTH, a APR é suprimida, e a hipocalcemia é incomum. O diagnóstico da forma não clássica baseia-se nos níveis de 11-deoxicortisol após estímulo com ACTH mais de 3 vezes acima do percentil 95, para controles pareados por idade.<sup>82</sup>

### Genética molecular

A doença é causada por mutações no gene CYP11B1, localizado no cromossomo 8q21. O gene contém 9 exons e localiza-se a aproximadamente 40 kb do seu gen homólogo, que codifica a aldosterona sintase, o CYP11B2. O gene CYP11B1 é expresso na zona fasciculada e é regulado pelo ACTH, enquanto o gene CYP11B2 é expresso na zona glomerulosa e é regulado pela angiotensina II e o potássio.

As mutações identificadas no gene CYP11B1 estão distribuídas por toda a região codificadora, embora a maioria delas esteja localizada entre os exons 6 e 8.<sup>87</sup> A elevada frequência de algumas mutações em grupos étnicos específicos sugere um efeito fundador, o mesmo que ocorre para a mutação R448H em judeus marroquinos, e para a mutação Q356X em brasileiros.<sup>86</sup>



## Deficiência da P450-oxirredutase

Pacientes com genitália externa ambígua e perfil hormonal compatível com deficiência combinada de P450c17 e P450c21 sem mutações nos genes CYP17A1 e CYP21A2 foram descritos na literatura.<sup>83</sup> Posteriormente, identificou-se nestes pacientes, mutações no gene que codifica o citocromo P450-oxidoreductase (POR), que é um doador de elétrons para as enzimas microssomais P450 do tipo II. É uma doença autossômica recessiva, mas, recentemente, uma heterozigose com manifestação clínica também foi descrita.<sup>88</sup>

A doença é caracterizada pela insuficiência adrenal e por genitália ambígua em ambos os sexos, e as manifestações clínicas são muito variáveis entre os pacientes, mesmo entre irmãos. Meninos afetados apresentam subvirilização da genitália externa e hipogonadismo hipergonadotrófico devido à insuficiência de P450c17 testicular. No entanto, casos com genitália externa normal têm sido relatados.<sup>89</sup> As mulheres afetadas apresentam virilização da genitália externa, por conta da insuficiência da aromatase placentária e/ou ativação da “via *backdoor*” da biossíntese de andrógenos.<sup>88,89</sup> Após o nascimento, diferente das formas clássicas de deficiência da 21 e da 11-hidroxilase, mulheres afetadas não apresentam sintomas de hiperandrogenismo, e o desenvolvimento puberal é parcial. O comprometimento da esteroidogênese fetal/placentária pode resultar em virilização materna e baixos níveis de estriol urinário. Uma forma mais leve da deficiência de POR também foi descrita em uma mulher com amenorreia primária e ovário policístico, mas esta doença é diferenciada da síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) devido à ausência de sintomas de hiperandrogenismo.<sup>1</sup> A doença se manifesta com ou sem malformações ósseas, semelhantes às aquelas dos pacientes com a síndrome de Antley-Bixler, que é causada por mutações no gene FGFR2. Essas malformações são caracterizadas por cranioestenose, sinostose rádio-ulnar ou rádio-umeral, encurvamento do fêmur e outras anomalias esqueléticas.

As manifestações clínicas são causadas pela insuficiência de várias etapas da esteroidogênese, porque o citocromo POR é necessário para a atividade enzimática da P450c17, que catalisa a 17- $\alpha$ -hidroxilação e a 17,20 liase; para a da P450c21, que catalisa a 21-hidroxilação; a da P450aro, que aromatiza andrógenos a estrógenos, e para a lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase, que está envolvida na síntese do colesterol. Os pacientes com deficiência de POR apresentam níveis moderadamente elevados de 17OH-progesterona, com uma resposta exagerada ao teste de estímulo com ACTH, semelhantes aos observados na forma não clássica da HAC-21OH.<sup>88</sup> O cortisol basal é normal, mas com uma resposta subnormal ao estímulo com ACTH, e os níveis de DHEA, DHEA-S e androstenodiona são baixos.

## Genética molecular

A base molecular da deficiência da POR foi definida pela descoberta de mutações no gene POR, localizado no cromossomo 7q11.2.<sup>1</sup> Mutações específicas foram identificadas em alguns grupos étnicos, sendo a mutação A287P a mais frequente na raça branca e a mutação R457H em japoneses, em que um efeito fundador foi sugerido.<sup>83</sup>

## CONCLUSÃO

A deficiência da 21-hidroxilase é uma doença genética frequente que apresenta herança autossômica recessiva e um amplo espectro de manifestações clínicas.



Nos Estados Unidos e em vários países da Europa, a triagem neonatal para a HAC já foi implantada, conforme tem sido recomendado pela Endocrine Society.<sup>16</sup> Nos países que não realizam rotineiramente a triagem neonatal, é fundamental o diagnóstico precoce, a fim de se evitar a alta morbidade e mortalidade características da doença. Felizmente, no Brasil, a realização da triagem neonatal da HAC-21OH está em implantação.

Os pacientes perdedores de sal, diagnosticados fora dos procedimentos de triagem neonatal, apresentam maior número de internações por desidratações e, consequentemente, déficits cognitivos variáveis. Isso compromete a qualidade de vida dos pacientes, causa grande estresse para as famílias e aumenta o custo do seguimento.

Embora atualmente a fisiopatologia e a base molecular da HAC estejam bem estabelecidas, a literatura ainda é escassa em estudos clínicos com seguimento de longo prazo em grandes casuísticas, com tratamentos homogêneos, a fim de se definir as melhores estratégias terapêuticas. O mesmo acontece em relação aos efeitos adversos da exposição crônica ao glicocorticoide.

Outros parâmetros merecem atenção, como a determinação do risco cardiovascular e as prevalências de osteoporose e infertilidade nos adultos.

O diagnóstico precoce é importante para um bom resultado do tratamento e deve iniciar com um exame cuidadoso da genitália do recém-nascido no momento do nascimento. O tratamento de pacientes que tenham qualquer um dos referidos defeitos enzimáticos adrenais requer a substituição de glicocorticoides e de mineralocorticoides quando a deficiência na síntese de aldosterona está associada. Os pacientes 46,XY que foram criados como meninas, devem ser submetidos à orquiectomia precocemente, devido ao risco de degeneração maligna.

### IMPORTANTE

Quando há insuficiência gonadal, em ambos os sexos, a reposição de esteroide sexual, de acordo com o sexo social, é necessária e deve ser iniciada na puberdade.

É importante ressaltar que o tratamento de pacientes portadores de HAC requer uma equipe multidisciplinar envolvendo pediatras, endocrinologistas, cirurgiões, psicólogos e enfermeiros adequadamente treinados. O acompanhamento psicológico é fundamental para auxiliar o paciente na aceitação da sua doença e, consequentemente, realizar o tratamento adequado, melhorando a sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV et al. Mutant P450-oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixley syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36:228-30.
2. Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev.* 1988; 9(3):295-318.
3. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003 Aug 21; 349(8):776-88.
4. Nordenstrom A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE *et al.* Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: Implications for neonatal screening. *Horm Res.* 2005; 63(1):22-8.
5. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr.* 1997; 9(4):419-23.



6. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30(1):15-30.
7. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecave RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: An estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goias. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008; 21(5):455-60.
8. D'Alva CB, Nakamura IT, Mazi CR, Tomas E, Moreira M, Abrão M et al. Valores de TSH, T4 e 17OHP neonatais determinados por método fluorométrico em recém-nascidos brasileiros normais. *Rev Med. Minas Gerais.* 2003; 13:77.
9. Grumbach MM, Ducharme JR. The effects of androgens on fetal sexual development: Androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril.* 1960 Mar-Apr; 11:157-80.
10. Prader VA, Vollkommen MA: Geni taletwicklung und salzverlustsyndrom bei madchen mit kongnitalem androgenitalem syndrom. *Helv Paediatr Acta.* 1958; 13:5-14.
11. White P, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21:245-91.
12. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985; 37(4):650-67.
13. New MI. Extensive clinical experience: Non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4205-14.
14. Giacaglia LR, Mendonca BB, Madureira G *et al.* Adrenal nodules in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Regression after adequate hormonal control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:415-9.
15. Kalidindi RS, Hattinghl: Bilateral giant adrenal myelolipomas in a patient with known congenital adrenal hyperplasia-imaging appearances and change in the CT morphology following steroid treatment: A case report. *Abdom Imaging.* 2006; [Epub ahead of print]
16. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4133-60.
17. Bachega TA, Billerbeck AE, Parente EB, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Mello MP *et al.* [Multicentric study of Brazilian patients with 21-hydroxylase deficiency: A genotype-phenotype correlation]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48(5):697-704.
18. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):137-42.
19. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(2):320-6.
20. Bachega TASS, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52(5):601-7.
21. Bachega TASS, Brenilha EM, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2):786-90.
22. Higashi Y, Hiromasa T, Yanae A et al. Effects of individual mutations in the P450(c21) pseudogene on the P450(c21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem.* 1991; 109:638-44.
23. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(9):490-8.
24. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, Brito VN, Mendonca BB, Bachega TASS. Determinação de pontos de corte para 17OH-progesterona de acordo com o peso ao nascimento melhora a eficiência da triagem neonatal da hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(8):632-7.
25. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic



- complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(5):1505-9.
26. Silveira EL, Elnecave RH, dos Santos EP, Moura V, Pinto EM, van der LN, I et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet.* 2009; 76(6):503-10.
  27. White PC, New MI, Dupont B: Structure of human steroid 21-hydroxylase genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83:5111-5.
  28. Ezquieta B, Oliver A, Garcia R, Gancedo PG: Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet.* 1995; 96:198-204.
  29. Tusié-Luna MT, Ramírez-Jiménez S, Ordóñez-Sánchez ML et al. Low frequency of deletion alleles in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency in a Mexican population. *Human Genet.* 1996; 98:376-9.
  30. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G et al. Low frequency of CYP21B deletions in Brazilian patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Hered.* 1999; 49:9-14.
  31. Bachega TASS, Billerbeck AEC, Madureira G et al. Molecular genotype in Brazilian patients with classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:4416-9.
  32. Ezquieta B, Cueva E, Oyarzábal M *et al.* Gene conversion (655G splicing mutation) and the founder effect (Gln3218stop) contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in the Spanish population. *Clin Genet.* 2002; 62:181-8.
  33. Billerbeck AEC, Mendonça BB, Pinto EM et al. Three novel mutations in CYP21 gene in Brazilian patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency due to a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4314-7.
  34. Friães A, Rêgo AT, Aragués JM et al. CYP21A2 mutations in Portuguese patients with congenital adrenal hyperplasia: Identification of two novel mutations and characterization of four different partial gene conversions. *Mol Genet Metab.* 2006; 88:58-65.
  35. Tusié-Luna MT, Speiser PW, Dunic M et al. A mutation (Pro-30 to Leu) in CYP21 represents a potential nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. *Mol Endocrinol.* 1991; 5:685-92.
  36. Speiser PW, Dupont J, Zhu D et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992; 90:584-95.
  37. Wedell A, Thilén A, Ritzén EM et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: Implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:1145-52.
  38. Araujo RS, Billerbeck AEC, Madureira G et al. Substitutions in the CYP21A2 promoter explain the simple-virilizing form of 21-hydroxylase deficiency in patients harboring P30L mutation. *Clin Endocrinol.* 2005; 62:132-6.
  39. Araújo RS, Mendonça BB, Barbosa AS et al. Microconversion between CYP21A2 and CYP21A1P promoter regions causes the non-classical form of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:4028-34.
  40. Mellon SH, Miller WL: Extraadrenal steroid 21-hydroxylation is not mediated by P450c21. *J Clin Invest.* 1989; 84:1497-502.
  41. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1984; 105(5):799-803.
  42. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12):5651-7.
  43. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(11):3872-80.
  44. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res.* 2007; 67(2):153-6.
  45. Fernandez-Balsells MM, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO *et al.* Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73(4):436-44.



46. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: Deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5):1635-9.
47. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: The ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000; 106(4):767-73.
48. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec; 93(12):4707-10.
49. Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan; 86(1):441-5.
50. Holtback U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Semin Neonatol.* 2003; 8(4):291-9.
51. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. II. Gastrointestinal aspects. *Arch Dis Child.* 1983; 58(5):343-5.
52. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1990; 150(1):22-5.
53. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6):2701-8.
54. Sandrini R, Jospe N, Migeon CJ. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Suppl.* 1993; 388:56-60.
55. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update.* 2004; 10(6):469-85.
56. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(3):642-6.
57. Gomes LG, Huang N, Agrawal V, Mendonca BB, Bachega TA, Miller WL. Extraadrenal 21-hydroxylation by CYP2C19 and CYP3A4: Effect on 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(1):89-95.
58. Volkl TM, Simm D, Korner A, Rascher W, Kiess W, Kratzsch J et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(2):239-47.
59. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child.* 1998; 78(3):261-3.
60. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): A preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(5):589-96.
61. Moreira RP, Gomes LG, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TS. Tratamento crônico com glicocorticóides não está associado ao desenvolvimento de obesidade e síndrome metabólica em pacientes com a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. *Horm Research Peds.* 2010; 74(1):12.
62. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(12):3926-9.
63. Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibanez L et al. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1997; 100(4):671-4.
64. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Mar; 74(3):685-9.



65. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1665-70.
66. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, Jager GJ, Otten BJ. Asymptomatic testicular adrenal rest tumors in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: Basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(4):645-53.
67. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): Normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(6):833-7.
68. Sircili MH, de Mendonca BB, Denes FT, Madureira G, Bachega TA, Silva FA. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo).* 2006; 61(3):209-14.
69. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav.* 2008; 37(1):85-99.
70. Inacio M, Mendonca BB, Madureira G, Gomes LG, Verduguez E, Arnhold IJ et al. Effects of prenatal and post natal androgen excess in gender identity and sexual orientation in adult female patients with classical 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(6):S787.
71. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: Treatment with LHRH-agonist analogue. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 28,687:250-4.
72. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr.* 2001; 138(1):26-32.
73. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: Factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57(5):669-76.
74. Laue L, Merke DP, Jones JV, Barnes KM, Hill S, Cutler GB Jr. A preliminary study of flutamide, testolactone and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(10):3535-9.
75. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6):3318-25.
76. Fujieda K, Okuhara K, Abe S et al. Molecular pathogenesis of lipoid congenital adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenital. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 85:483-9.
77. Baker BY, Lin L, Kim CJ et al. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4781-5.
78. Bhargoo A, Gu WX, Pavlaskis S et al. Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6303-9.
79. Simard J, Rheume E, Mebarki F et al. Molecular basis of human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53:127-38.
80. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30:81-99.
81. Mermejo LM, Elias LLK, Marui S et al. Refining hormonal diagnosis of type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1287-93.
82. Stratakis CA, Bossis I. Genetics of the adrenal gland. *Reviews Endoc Metab Dis.* 2004; 5:53-68.
83. Miller WL. Minireview: Regulation of steroidogenesis by electron transfer. *Endocrinol.* 2005; 146:25444-50.



84. Martin RM, Lin CJ, Costa EMF et al. P450c17 deficiency in Brazilian patients: Biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5739-46.
85. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ et al. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:49-60.
86. Paperna T, Gershoni-Baruch R, Badarneh K et al. Mutations in CYP11B1 and congenital adrenal hyperplasia in Moroccan Jews. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5463-5.
87. Krone N, Grischuk Y, Muller M et al. Analyzing the functional and structural consequences of two point mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia from 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2682-8.
88. Scott RR, Gomes LG, Huang N et al. Apparent manifesting heterozygosity in P450 oxidoreductase deficiency and its effect on coexisting 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2318-22.
89. Fukami M, Hasegawa T, Horikawa R et al. Cytochrome P450-oxidoreductase deficiency in three patients initially regarded as having 21-hydroxylase deficiency and/or aromatase deficiency: diagnostic value of urine steroid hormone analysis. *Pediatr Res.* 2006; 59:276-80.



# Puberdade normal

3

JULIANA ELMOR MAINCZYK  
PAULO FERREZ COLLETT-SOLBERG

## INTRODUÇÃO

A puberdade é o período de transição da infância para a vida reprodutiva. Nessa fase, as alterações hormonais levarão ao surgimento dos caracteres sexuais secundários e ao crescimento somático em preparação para a fertilidade. Além das modificações físicas, essa fase é acompanhada de importantes modificações psicológicas e comportamentais.

A idade normal de início da puberdade ainda é bastante discutida, e sabe-se que pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo os genéticos, étnicos, sociais e ambientais. Com isso, pode-se ter uma variação de 4 a 5 anos de indivíduo para indivíduo.

Estudos populacionais na década de 1960 definiram a idade normal para início da puberdade variando em meninas, entre 8 e 13 anos, e em meninos, entre 9 e 14 anos.<sup>1,2</sup> Estudos mais recentes sugerem uma tendência à antecipação do início da puberdade, observada principalmente entre as meninas. Mesmo assim, atualmente ainda é considerada puberdade precoce aquela que se inicia antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos, e puberdade atrasada, a que se inicia após os 13 anos na menina e após os 14 anos no menino.<sup>3</sup>

### IMPORTANTE

O entendimento, por parte dos médicos, da fisiologia da puberdade normal e de suas variantes é de extrema importância para evitar investigações extensas e dispendiosas em crianças saudáveis, assim como impedir que crianças com distúrbios puberais passem despercebidas, sem investigação e tratamento, acarretando importante impacto na progressão puberal, estatura adulta, função reprodutiva e saúde mental.

Neste capítulo, faremos uma revisão a respeito de fisiologia da puberdade, variantes da normalidade, tendência atual no mundo moderno e seus fatores determinantes.



## FISIOLOGIA

A puberdade é marcada pela ação do hormônio estimulador das gonadotrofinas (GnRH) na hipófise, levando à síntese das gonadotrofinas (hormônio luteinizante – LH – e hormônio foliculoestimulante – FSH), que irão agir diretamente nas gônadas. O eixo hipotálamo-hipófise-gonádico (HHG) está sob controle de uma complexa rede de fatores estimulatórios e inibitórios que o mantém ativo no período intraútero e perinatal, como também a partir da puberdade, e praticamente inativo durante a infância.<sup>4</sup>

O eixo HHG está ativado na vida fetal com níveis de LH e FSH atingindo seu pico máximo na metade da gestação. O aumento das concentrações de estrógeno materno na unidade fetoplacentária, no decorrer da gestação, provoca retroalimentação negativa e consequente redução dos níveis de gonadotrofinas.<sup>5</sup> Ao fim da gestação, após o parto, há uma queda abrupta do nível de estrógeno circulante no recém-nascido, podendo, inclusive, acarretar sangramento vaginal na menina no segundo ou terceiro dias de vida. Nas semanas seguintes, os níveis de LH e FSH voltam a subir, estimulando as gônadas a produzir estradiol e testosterona. Essa fase é conhecida como mini-puberdade. Nos meninos, essa fase tem seu pico entre 4 e 10 semanas de vida, termina por volta dos 6 meses e parece ter relação direta com a espermatogênese e fertilidade na vida adulta.<sup>6</sup> Nas meninas, tem um curso mais longo, podendo durar até 2 a 3 anos de idade.

Durante a infância, há maior sensibilidade dos receptores hipotálamo-hipofisários à inibição dos estrógenos, uma produção de gonadotrofinas com atividade biológica diferente e secreção de outros neurotransmissores inibitórios do GnRH, que mantêm o eixo suprimido até o início da puberdade. Dentre os neurotransmissores inibitórios, podemos citar o ácido gama-aminobutírico (GABA), o neuropeptídeo Y e a melatonina.<sup>7</sup>

A kisspeptina, um neuropeptídeo secretado por neurônios localizados no hipotálamo, e seu receptor GPR54 estão diretamente envolvidos na determinação do início da puberdade.<sup>8</sup> Estudos realizados com animais mostram que a administração intravenosa de kisspeptina provoca a ativação dos neurônios liberadores de GnRH e consequente secreção de gonadotrofinas.<sup>9,10</sup> Pacientes que apresentam mutações inativadoras no gene do receptor GPR54 evoluem com hipogonadismo hipogonadotrófico, assim como também já foi relatado o caso de uma criança com puberdade precoce central que apresentava mutação ativadora desse gene. Modelos de ratos *knocked out* para o gene da kisspeptina apresentam fenótipo hipogonádico semelhante ao dos ratos *knocked out* para o gene do receptor GPR54, entretanto respondem à administração exógena de kisspeptina, reforçando a relação kisspeptina-GPR54.<sup>11</sup>

Além dos fatores hormonais envolvidos no início do processo puberal, fatores metabólicos, nutricionais e genéticos também estão implicados. A leptina, hormônio secretado pelas células adiposas, parece ter um papel permissivo na secreção de GnRH, sinalizando ao Sistema Nervoso Central que o organismo já encontra-se apto para a reprodução.<sup>12</sup>

Aproximadamente 1 ano antes do surgimento dos primeiros caracteres sexuais, ocorre a desinibição do eixo HHG, com redução dos fatores inibitórios e predomínio dos fatores estimulatórios, como o glutamato, a norepinefrina, a serotonina e a dopamina.<sup>7</sup> O evento que marca o início da puberdade é o aumento da amplitude



dos pulsos do GnRH secretados pelos neurônios hipotalâmicos. O aumento de suas concentrações na circulação porta-hipofisária vai atuar diretamente na hipófise anterior, por meio da ligação com receptores nos gonadotrofos, acarretando a secreção de gonadotrofinas e consequente elevação de suas concentrações na circulação periférica, levando as gônadas a produzir os esteroides sexuais. Inicialmente, há um aumento da pulsatilidade noturna das gonadotrofinas, com predomínio do LH sobre o FSH. Progressivamente, os picos de LH aumentam de amplitude, e somente quando as mamas das meninas alcançam estágio IV de Tanner, os pulsos de LH passam a ocorrer com maior frequência durante o dia.<sup>13</sup>

O LH, nas meninas, age diretamente na teca ovariana, levando à produção de andrógenos, que serão aromatizados em estrógenos, por ação do FSH, nas células da granulosa. Nos meninos, o LH vai atuar nas células de Leydig, ocasionando a produção e liberação de testosterona. O FSH vai atuar nas células de Sertoli, com ação primordial na espermatogênese.

## ■ IDADE DE INÍCIO DA PUBERDADE

Em 1997, um estudo foi realizado em 65 clínicas localizadas nos subúrbios de vários estados norte-americanos (PROS Study), com aproximadamente 17 mil meninas entre 3 e 12 anos. Nele, mostrou-se que o estágio II descrito por Tanner para as mamas foi observado 1 ano mais cedo para meninas caucasianas e 2 anos mais cedo para as afro-americanas quando comparado com idades anteriormente aceitas, entretanto, não foi observada nenhuma mudança na idade média da menarca. Os autores concluíram que, utilizando as definições atuais de puberdade precoce, haveria uma grande proporção de meninas potencialmente normais sendo investigadas e testadas sem necessidade, então propuseram a redução da idade de início da puberdade em meninas.<sup>14</sup>

Em 2002, Sun *et al.* e Wu *et al.*, baseados em dados da população americana do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), publicaram resultados que também mostravam antecipação da idade da telarca em meninas brancas e negras, mas de uma forma menos pronunciada que a apresentada no estudo PROS.<sup>15,16</sup> Em 2009, um estudo dinamarquês avaliou mais de 2 mil meninas com idade entre 5 e 20 anos, em 2 períodos distintos de tempo (entre 1991 e 1993 e entre 2006 e 2008), e constatou a antecipação da idade média da telarca em 1 ano, confirmando essa tendência na Europa. Nesse estudo, também não foi observada mudança importante na idade da menarca.<sup>17</sup>

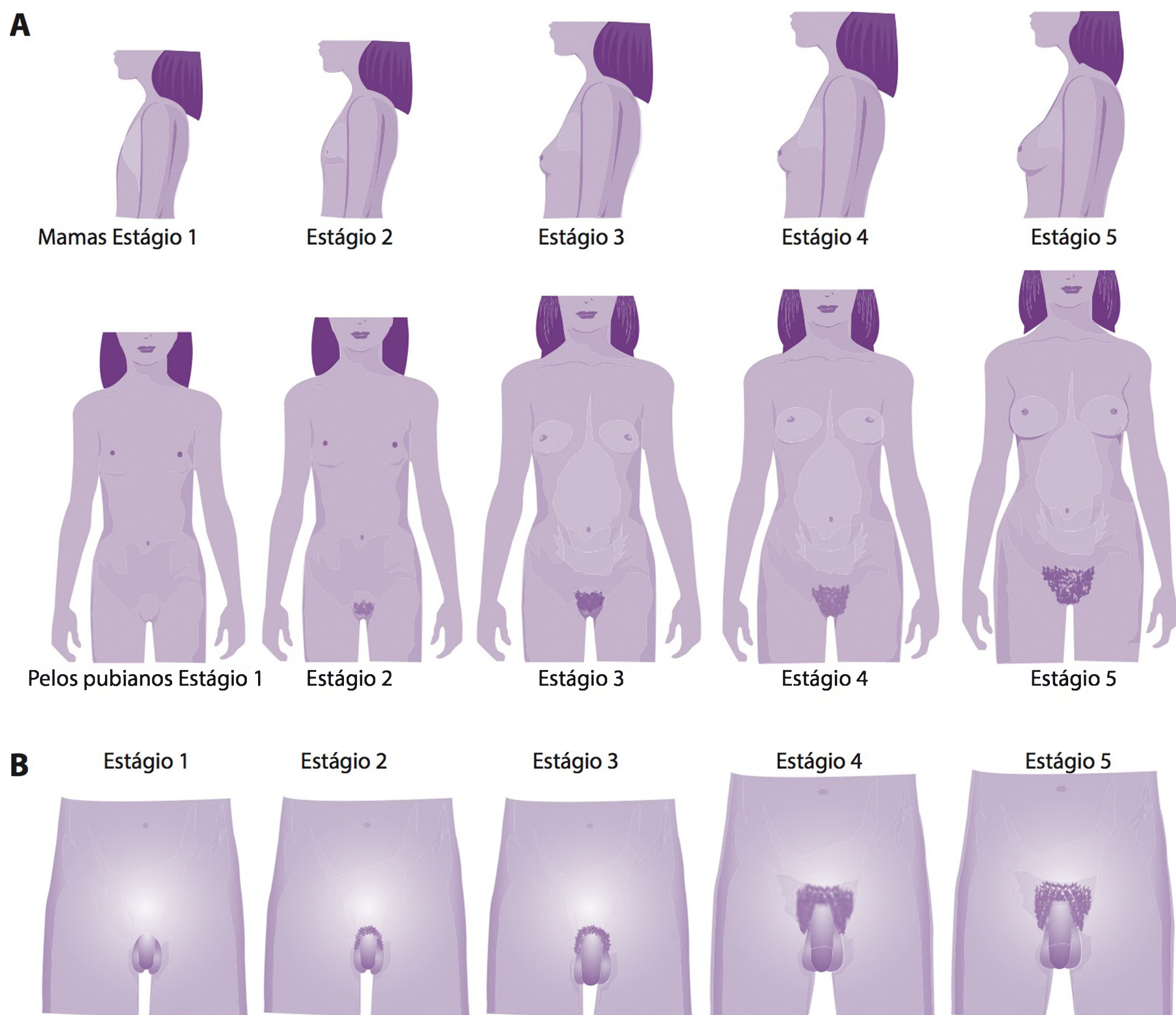
Em 2008, um painel de pesquisadores concluiu que existem evidências suficientes da atual tendência da antecipação da puberdade em meninas, entretanto, não propuseram a alteração da definição de puberdade precoce porque faltam grandes estudos prospectivos que confirmem esses achados.<sup>18</sup>

Midyett *et al.*, estudando 223 meninas com início de puberdade entre 6 e 8 anos, diagnosticaram, em 12,3% delas, uma causa patológica para a puberdade precoce.<sup>19</sup> Isso enfatiza a necessidade de individualização do seguimento de meninas dessa faixa etária, ponderando a necessidade ou não de realização de testes e investigação de puberdade precoce, de acordo com a velocidade de progressão da maturação óssea e sexual. Até o momento, não existem estudos relatando antecipação da puberdade em meninos.



## ALTERAÇÕES FÍSICAS DA PUBERDADE

A cronologia do aparecimento dos caracteres sexuais secundários, em meninas e meninos, foi demonstrada por Marshall e Tanner, em 1969 e 1970,<sup>1,2</sup> e está sintetizada na Figura 3.1. O marco clínico inicial da puberdade, em meninas, é o surgimento do broto mamário (M2), enquanto nos meninos, é o aumento do volume testicular (G2) acima de 4 mL. Em média, o intervalo entre 2 estágios puberais é de 1 ano, devendo ser visto como



**FIGURA 3.1** Classificação puberal de acordo com estágios de Tanner. (A) Em meninas, o estágio do desenvolvimento mamário é classificado de I (pré-adolescente) a V (adulta), e o estágio II (aparecimento do broto mamário) marca o início do desenvolvimento puberal. O estágio dos pelos pubianos é classificado de I (pré-adolescente, ausência de pelos pubianos) a V (adulta), e o estágio II marca o início do desenvolvimento dos pelos pubianos. (B) Em meninos, o estágio do desenvolvimento da genitália é classificado de I (pré-adolescente) a V (adulto), e o estágio II marca o início do desenvolvimento puberal, caracterizado pelo aumento do testículo e por alterações na textura e cor da pele da bolsa escrotal. O estágio dos pelos pubianos varia de I (pré-adolescente, ausência de pelos pubianos) a V (adulta), e o estágio II marca o início do desenvolvimento dos pelos pubianos. Apesar do desenvolvimento puberal e genital ou mamário estarem representados como sincrônicos na Figura 3.1, eles não caminham necessariamente juntos e devem ser pontuados separadamente. Em meninos normais, o estágio II dos pelos pubianos surge, em média, 12 a 20 meses após o estágio II do desenvolvimento genital.



anormais intervalos menores que 6 meses. Na menina, a menarca ocorre quando as mamas atingem o estágio IV de Tanner, variando de 2 a 4 anos e meio após a telarca.<sup>20</sup>

Os principais hormônios responsáveis pelo desenvolvimento de caracteres sexuais secundários são os estrógenos e os andrógenos. Os estrógenos causam o desenvolvimento mamário e uterino, assim como o fechamento das epífises de crescimento. Já os andrógenos provocam o desenvolvimento de pelos (axilares, pubianos e facial), odor axilar e acne. Nas mulheres, os andrógenos são provenientes das adrenais e dos ovários, sendo que a produção adrenal representa um maior valor clínico do que em homens adultos, já que a produção testicular de andrógenos é muito maior do que a produção dos andrógenos adrenais. Quando as gônadas iniciam a atividade puberal, temos a gonadarca (Tabela 3.1). Já nas adrenais, o aumento da proliferação das células da zona reticular do córtex adrenal com consequente aumento na produção de andrógenos é denominada adrenarca. Esse é um fenômeno independente da maturação do eixo HHG e pode, inclusive, anteceder-lo.<sup>7</sup>

Na puberdade, observamos tanto um aumento na velocidade de crescimento quanto uma aceleração na maturação esquelética, resultando no fechamento das cartilagens de crescimento, o que determina a estatura adulta do indivíduo. Inicialmente podemos observar uma diminuição da velocidade de crescimento no período que antecede o início da puberdade, seguida pelo estirão do crescimento e, posteriormente, pela sua desaceleração até a fusão completa das epífises e parada do crescimento somático. Nas meninas, o estirão ocorre no início da puberdade, podendo até preceder a telarca, enquanto, nos meninos, ocorre no fim do processo puberal. Durante o estirão, a velocidade de crescimento pode chegar a 9 cm/ano na menina e 10 cm/ano no menino.<sup>21</sup>

A idade óssea é a melhor forma de avaliação da maturação esquelética, pois guarda uma boa correlação com o potencial de crescimento da criança, e por ela, podemos fazer a previsão da estatura adulta. A composição corporal também sofre alterações, com um maior acúmulo de massa gorda nas meninas e de massa magra nos meninos.

Outro parâmetro que podemos utilizar para a avaliação da puberdade, em meninas, são as alterações ultrassonográficas do útero e dos ovários. O útero infantil tem o colo maior que o corpo ou uma relação corpo e colo de 1:1 e, com o avançar da puberdade, vai adquirindo sua forma adulta com o corpo maior que o colo e aumento de volume. Os ovários também sofrem alterações na puberdade, aumentando de volume e mudando sua textura. No período pré-puberal, os ovários apresentam textura homogênea e, com o evoluir da puberdade, torna-se microcística, multicística e folicular próximo da menarca. Teixeira *et al.* avaliaram 140 meninas em idades entre 2 e 18 anos e concluíram que volumes uterinos maiores que 4 mL e ovarianos maiores que 3 mL podem ser considerados de puberdade.<sup>22</sup>

## ■ VARIANTES DA NORMALIDADE

### ● Telarca precoce isolada

A telarca precoce representa o surgimento do tecido mamário uni ou bilateralmente antes dos 8 anos de idade, na menina, e tanto pode representar o primeiro sinal de uma produção de estrógenos que pode trazer consequências negativas como pode ser um processo isolado, sem trazer qualquer consequência. A telarca precoce isolada é uma condição benigna e pode estar presente desde o nascimento ou iniciar nos primeiros 3 anos. É autolimitada, podendo regredir espontaneamente ou permanecer



estabilizada até o desenvolvimento puberal em idade normal. Como o próprio nome diz, a telarca precoce isolada não pode estar acompanhada de pubarca, menarca, aumento da velocidade de crescimento ou avanço da maturação óssea. Sua fisiopatologia ainda não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que haja um aumento da secreção de FSH nessas meninas, estimulando o desenvolvimento do folículo ovariano, e uma discreta produção de estrógenos, além de um provável aumento na sensibilidade do tecido mamário aos baixos níveis circulantes de estrógenos.<sup>3</sup>

Os exames laboratoriais mostram LH, FSH e estradiol basais com níveis pré-puberais. A ultrassonografia pélvica também evidencia útero e ovários com volumes pré-puberais e relação corpo/colo uterinos equivalente a 1:1. Os ovários podem apresentar padrão micropolicístico. A radiografia de mão e punho esquerdos para avaliação de idade óssea não apresenta um grande avanço com relação à idade cronológica. No acompanhamento dessas crianças, não observamos progressão dos estágios puberais nem aumento da velocidade de crescimento. Com esses dados em mãos, o teste de estímulo com hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) não está indicado, mas quando realizado, mostra uma resposta maior do FSH ao estímulo do GnRH, diferentemente do observado em meninas com puberdade precoce, que apresentam uma resposta maior do LH.

Feito o diagnóstico, essas meninas devem ser sempre acompanhadas, pois, em 14% dos casos, pode haver progressão para um quadro de puberdade precoce com necessidade de intervenção e tratamento.<sup>23</sup> Crianças que iniciam telarca após os 2 anos podem estar em processo de puberdade precoce. O seguimento de meninas com telarca precoce isolada mostrou que não houve prejuízo na estatura adulta, na idade da menarca ou na função reprodutiva.

### ■ Pubarca precoce isolada

A pubarca precoce isolada consiste no aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos, sem outros sinais de puberdade. Os andrógenos deidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de DHEA (SDHEA) podem estar elevados para a idade cronológica, compatíveis com valores para crianças em estágio puberal II de Tanner. Entretanto, existem pacientes com valores de andrógenos normais com pubarca precoce isolada. Nesse caso, a explicação seria um aumento da sensibilidade, na unidade pilossebácea, aos andrógenos, levando ao surgimento dos pelos pubianos. Essas crianças também podem apresentar pelos axilares, discreto avanço da idade óssea e da velocidade de crescimento, principalmente nos primeiros 2 anos do quadro, sem haver comprometimento da estatura adulta.

O diagnóstico diferencial com hiperplasia adrenal congênita é feito pelo teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) exógeno, com valores normais de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e androstenediona. Crianças nascidas prematuras e pequenas para a idade gestacional (PIG) apresentam maior chance de evolução com pubarca precoce. Elas também apresentam risco maior de evoluir com hiperinsulinemia e síndrome dos ovários micropolicísticos e, por isso, devem ser acompanhadas clinicamente.<sup>3</sup>

### ■ Menarca precoce isolada

A menarca precoce isolada é um fenômeno raro e ainda pouco esclarecido. Representa episódios de sangramento vaginal esporádicos, sem associação com outros sinais de puberdade, antes dos 8 anos, nas meninas. Os valores de LH, FSH e estradiol basais

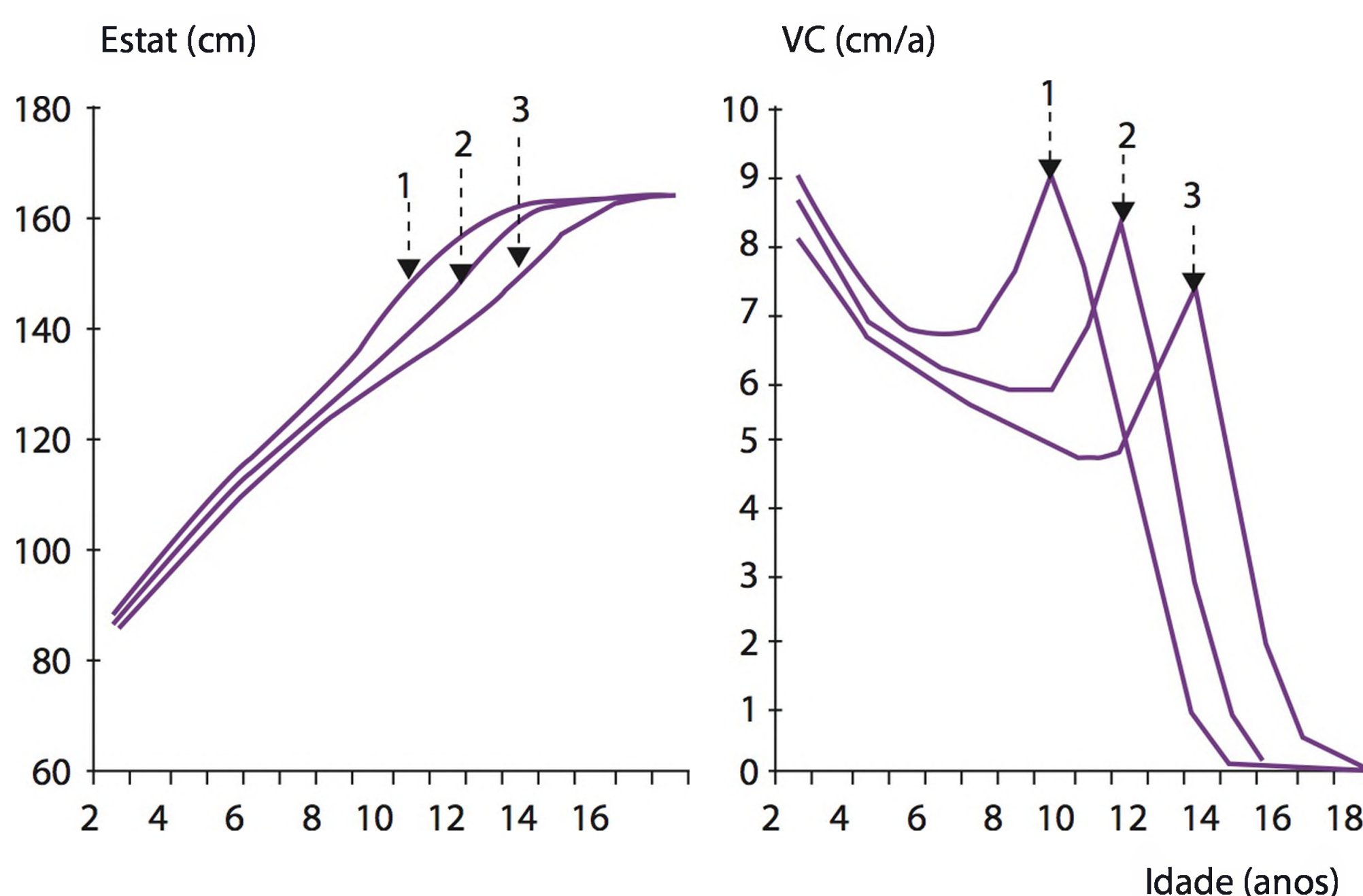


são pré-puberais. Não há avanço da idade óssea ou aumento da velocidade de crescimento. A estatura adulta e o desenvolvimento puberal não são afetados. Anamnese e exame físico detalhados devem ser sempre realizados, com objetivo de excluir ingestão de estrógenos, trauma, corpo estranho ou manipulação da genitália externa.<sup>3</sup>

### ■ **Aceleração constitucional do crescimento e puberdade e retardo constitucional do crescimento e puberdade**

A aceleração constitucional do crescimento e puberdade (ACCP) e o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP) representam os extremos do intervalo de normalidade para o início da puberdade. Na ACCP, p. ex., as meninas iniciam a puberdade por volta dos 8 anos de idade, mas com ritmo de progressão normal. Essa condição não causa prejuízo na estatura adulta. A idade óssea pode estar avançada com relação à cronológica, mas compatível com a idade estatural. Como mecanismo compensatório, esses pacientes apresentam um pico de velocidade de crescimento maior durante o estirão puberal quando comparados aos pacientes que iniciam a puberdade na idade considerada normal.<sup>24</sup>

O RCCP é mais comum em meninos e é a principal causa de atraso puberal. Na maioria dos casos, há história familiar de atraso no início da puberdade. Essas crianças apresentam estatura abaixo da média para a idade cronológica, mas compatível com a idade óssea. O pico de velocidade de crescimento no estirão puberal é reduzido, mas a altura adulta está dentro do alvo genético, sendo normalmente mais perto do limite inferior do alvo. Os gráficos abaixo exemplificam o caso (Figura 3.2).



- 1 = ACCP (aceleração constitucional do crescimento e puberdade)  
 2 = Média do crescimento e desenvolvimento puberal  
 3 = RCCP (retardo constitucional do crescimento e puberdade)

**FIGURA 3.2** Variações normais do crescimento estatural do desenvolvimento puberal. Valores de estatura média correspondentes aos maturadores rápidos, médios e lentos, referido por Marshall e Tanner.



Como representam variações do normal, o tratamento medicamentoso geralmente não está indicado, mas essas crianças devem ser acompanhadas e orientadas quanto à evolução do quadro. Entretanto, algumas vezes, o comprometimento psicossocial é tamanho que a indução da puberdade pode ser considerada. No menino com idade óssea acima de 14 anos, pode-se fazer 4 a 6 aplicações mensais de testosterona em dose baixa. Na menina, deve-se ter mais cuidado, pois mesmo doses baixas de estrógeno podem levar ao fechamento das placas epifisárias e prejudicar o crescimento/estatura final.<sup>25</sup>

Até o momento, falamos sobre o desenvolvimento da puberdade isossexual, que compreende o surgimento dos caracteres sexuais de acordo com o sexo fenotípico, ou seja, meninas desenvolvem caracteres de mulheres e meninos, de homens. Entretanto, existe a puberdade contrassexual, que é aquela em que os caracteres sexuais são discordantes do sexo genotípico. Os meninos podem apresentar, dentro do desenvolvimento normal, o desenvolvimento de caracteres contrassexuais, como a ginecomastia fisiológica da puberdade, na qual ocorre uma maior produção relativa de estrógenos sobre andrógenos, fazendo com que o jovem, no início do processo puberal, apresente tecido mamário. Em 95% dos casos, com a progressão da puberdade e com o aumento progressivo da produção de andrógenos, ocorrerá a involução desse processo.<sup>26</sup>

## ■ FATORES EXTERNOS QUE INFLUENCIAM O INÍCIO DA PUBERDADE

Uma das justificativas para a antecipação do início da puberdade observada nas últimas décadas é a melhoria das condições de vida da população, como nutrição, saúde e higiene. Entretanto, não podemos descartar a exposição crônica a produtos químicos ambientais como um dos fatores responsáveis por essa precocidade.<sup>17,27</sup> Muito tem se falado sobre os desreguladores ou interferentes endócrinos, agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, recepção, ação ou eliminação dos hormônios naturais do corpo, que são responsáveis pela manutenção da homeostase, pela reprodução, pelo desenvolvimento e pelo comportamento. Seus efeitos se manifestam no indivíduo exposto e em sua prole. Esses compostos são amplamente utilizados pela sociedade moderna, sendo encontrados em produtos farmacêuticos, de uso pessoal, pesticidas, antioxidantes, plásticos, produtos industrializados, agrotóxicos entre outros.<sup>28</sup>

Dentre os vários produtos químicos com atividade estrogênica, destacam-se: hormônios presentes em cosméticos, anabolizantes utilizados em rações animais, fitoestrógenos e poluentes orgânicos persistentes (POPs). De modo genérico, POPs são compostos lipofílicos, resistentes à degradação, persistentes no ambiente, com capacidade de bioacumulação em pessoas e animais e com toxicidade relevante à saúde humana e ao ambiente. Devido à sua estabilidade, acabam se perpetuando na cadeia alimentar, sendo transportados a grandes distâncias a partir do seu sítio original, até mesmo para regiões onde nunca foram usados, fazendo com que permaneçamos expostos aos resíduos que contaminam a água e os alimentos. Além do efeito hormonal, suas principais ações deletérias são carcinogênese e distúrbios nos sistemas nervoso e imune.

Os 12 principais POPs (*dirty-dozen*), descritos inicialmente na Convenção de Estocolmo são: 8 agrotóxicos (aldrin, clordano, DDT, dieldrina, endrin, heptaclor, mirex e toxafeno), 2 químicos industriais (bifenilas policlorinadas – PCBs – e hexaclorobenzeno) e subprodutos não intencionais da manufatura, do uso ou da combustão de produtos clorados (dioxinas e furanos).



Até o momento, a maioria dos estudos disponíveis é retrospectiva, realizada em animais ou em humanos acidentalmente expostos. Como existem centenas de interferentes endócrinos, muitas vezes associados em diferentes quantidades, e uma vez que não se conhecem, em detalhes, os mecanismos que levam ao desenvolvimento puberal, a tarefa de investigá-los torna-se muito difícil. Apesar disso, a busca para possíveis interferentes endócrinos está indicada quando não houver um diagnóstico etiológico para o distúrbio puberal. A identificação dessas substâncias requer o esforço conjunto de pesquisadores, profissionais da indústria, legisladores e governo, para desenvolver uma agenda de proteção ao meio ambiente que impeça ou reduza a produção de interferentes endócrinos e, conseqüentemente, minimize as chances de efeitos adversos sobre a função hormonal dos organismos vivos como resultado dessa exposição.

Estudos epidemiológicos prospectivos, principalmente em locais onde as exposições a esses agentes fossem maior, e estudos de metabolismo hormonal usando animais de laboratório e linhagens celulares seriam importantes para investigar produtos nos quais se suspeita de interferência endócrina.

## CONCLUSÃO

A puberdade compreende uma fase de mudanças importantes na vida de meninos e meninas, tanto no aspecto físico quanto no psicológico. O médico conhecer a fisiologia normal da puberdade e as variantes da normalidade é de extrema importância para tranquilizar pacientes e familiares ansiosos, assim como diagnosticar corretamente formas patológicas de puberdade que necessitam de intervenção medicamentosa.

## NOMENCLATURA

- **Adrenarca precoce:** maturação da zona reticular da adrenal, com elevação da atividade da 17,20 liase levando a um aumento da produção de andrógenos adrenais em idade considerada 2 desvios-padrão abaixo da esperada para o mesmo sexo e etnia.
- **Contrassexual:** mudanças no desenvolvimento sexual discordantes do sexo fenotípico.
- **Desenvolvimento sexual:** mudanças físicas pós-natais induzidas por esteroides sexuais.
- **Diferenciação sexual:** formação pré-natal dos órgãos genitais internos e externos.
- **Espermarca:** início da espermatogênese completa com aparecimento de espermatozoides na urina ou no ejaculado.
- **Ginecomastia pré-puberal:** desenvolvimento de tecido mamário em homens antes da puberdade. Frequentemente assimétrica.
- **Gonadarca:** maturação das gônadas.
- **Hipertricose:** excesso de crescimento de pelos sem um padrão sexual. Não é causada por excesso de andrógenos (apesar de a hiperandrogenemia poder agravar esse quadro).
- **Hirsutismo:** excesso de pelos terminais que aparecem em padrão masculino em mulheres.
- **Isossexual:** mudanças no desenvolvimento sexual de acordo com o sexo fenotípico.
- **Menarca precoce isolada:** sangramento vaginal periódico sem outros sinais de desenvolvimento sexual.
- **Menarca:** primeira menstruação.



- **Precocidade sexual:** aparecimento de caracteres sexuais secundários em idade considerada 2 desvios-padrão abaixo da esperada para mesmo sexo e etnia, independentemente do mecanismo.
- **Pubarca prematura:** desenvolvimento de pelos pubianos em idade considerada 2 desvios-padrão abaixo da esperada para o mesmo sexo e etnia.
- **Puberdade precoce:** maturação do eixo HHG em idade considerada 2 desvios-padrão abaixo da esperada para mesmo sexo e etnia.
- **Telarca infantil isolada:** telarca que ocorre frequentemente entre os 6 meses e 3 anos de idade, sem outros sinais de puberdade.
- **Telarca prematura:** desenvolvimento de tecido mamário em meninas em idade considerada 2 desvios-padrão abaixo da esperada para a mesma etnia.
- **Virilização:** desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44:291-303.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45:13-23.
3. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP et al. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(1):18-31.
4. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR et al. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71:1251-8.
5. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: Maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog. Horm. Res*. 1976; 32:161-243.
6. Grumbach MM. A window of opportunity: The diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5):3122-7.
7. Divall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N.Y. Acad. Sci*. 2008; 1135:19-28.
8. Hameed S, Jayasena CN, Dhillon WS. Kisspeptin and fertility. *Journal of Endocrinology*. 2011; 208:97-105.
9. Irwing MS, Fraley GS, Smith JT. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004; 80:264-72.
10. Messenger SE, Chatzidaki DM. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2005; 102:1761-6.
11. Divall SA, Radovick S. Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16:1-4.
12. Blum W, Englaro P, Hanitsch S. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fatmass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997; 82:2904-10.
13. Oerter K, Uriarte M, Rose S. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1990; 71:1251-8.
14. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997; 99:505-12.
15. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002; 110:911-9.



16. Wu T, Mendola P, Buck G. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Pediatrics*. 2002; 110:752-7.
17. Buck LGM, Gray L Jr, Marcus M et al. Environmental factors and puberty timing: Expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008; 121(suppl 3): 192-207.
18. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH et al. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen puberty study. *Pediatrics*. 2009; 123:932-9.
19. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics*. 2003; 111:47-51.
20. Carel JC, Leger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2366-77.
21. Castilho SD, Barros Filho AA. Crescimento pós-menarca. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000; 44:195-204.
22. Teixeira RJ, Silva VCG, Freitas JR et al. Ultrasonografia pélvica em 140 meninas normais pré e pós-puberais.
23. Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr*. 1995; 126:11-4.
24. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: Dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001; 45:321-30.
25. Pozo J, Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty. *Horm Res*. 2003; 60:35-48.
26. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician*. 1999; 60(1): 209-18.
27. Parent AS, Teilmann G, Juul A et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: Variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews*. 2003; 24:668-93.
28. Alves C, Flores LC, Cerqueira TS et al. Exposição ambiental a interferentes endócrinos com atividade estrogênica e sua associação com distúrbios puberais em crianças. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2007; 23:1005-14.



RITA VASCONCELLOS WEISS  
MARISE TINOCO DE SOUZA

## INTRODUÇÃO

Puberdade é um importante estágio do desenvolvimento durante o qual a capacidade reprodutiva é alcançada.<sup>1</sup> A idade de início da puberdade normal tem grande variação, considerando-se, de modo geral, dos 8 aos 13 anos, com média de 10,5 anos. Parte da variação fisiológica está relacionada com fatores genéticos e ambientais. A idade da menarca, entretanto, não se modificou. Nos Estados Unidos, a idade de início puberal tem-se observado mais cedo enquanto estudos europeus mostram-na inalterada.<sup>2,3</sup> Diferenças metodológicas e epidemiológicas, entre elas, o maior aumento da obesidade nos Estados Unidos e menor na Europa, talvez possam explicar as aparentes discrepâncias. Parece haver uma regulação genética para o “timing” puberal, e alguns genes já estão relacionados.<sup>1,4</sup>

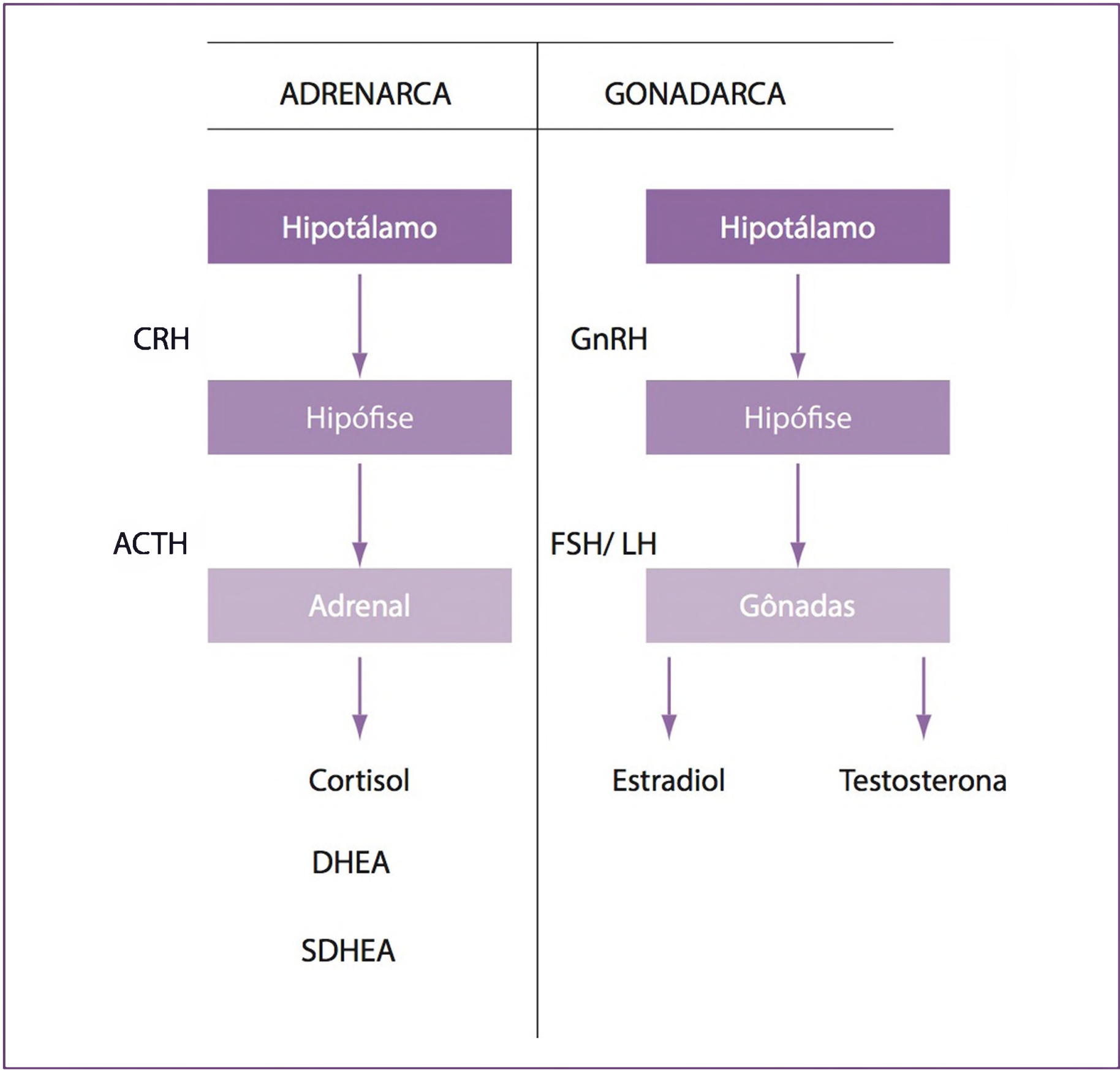
## DESENVOLVIMENTO PUBERAL NORMAL

A secreção pulsátil do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é essencial para a ativação dos gonadotrofos hipofisários, e os pulsos precisam ter amplitude e frequência adequadas, para regular a liberação de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). Demonstrou-se que a frequência dos pulsos altera o padrão de liberação de FSH e LH, de forma que, quanto mais rápida a frequência, maior a liberação de ambos.<sup>5</sup> Frequências menores levam a menor liberação de FSH em relação ao LH, e infusão constante de GnRH inibe a liberação tanto do FSH quanto do LH.

O pulso gerador de GnRH encontra-se altamente funcional 12 dias após o nascimento, pela perda da exposição dos esteroides sexuais da placenta e maternos. Isso leva ao aumento transitório dos níveis de FSH, LH e esteroides sexuais semelhantes ao visto na puberdade. O controle de *feedback* negativo do FSH e do LH torna-se altamente sensível aos esteroides em torno dos 2 anos de idade. Após os 3-4 anos e, até a puberdade, mesmo as crianças agonadais mantêm níveis suprimidos de FSH e LH. Essa observação leva à hipótese de um mecanismo intrínseco do sistema nervoso central (SNC) inibitório até que, por ocasião da puberdade, ocorre a desinibição.<sup>6</sup>

Esse neurotransmissor inibitório seria o ácido gama aminobutírico (GABA), enquanto que alguns fatores estimulatórios foram identificados, como kisspeptina, neuroquinina B. No início da puberdade, ocorre, então, a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (gonadarca), quase simultaneamente com a maturação do eixo adrenal (adrenarca).<sup>7,8</sup>





**FIGURA 4.1** Dois eventos puberais distintos. Fonte: Grumbach MM, Styne DH.<sup>11</sup>

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA PUBERDADE

As alterações físicas na puberdade são definidas pelos estágios de Tanner (ver Capítulo 3) (Tabelas 4.1 e 4.2)

TABELA 4.1 Estadiamento puberal de Tanner para meninas		
Estágio	Mamas	Pelos pubianos
1 (pré-púbere)	Sem tecido glandular palpável	Sem pelos pubianos
2	Tecido palpável com elevação conjunta da mama e da aréola (botão mamário)	Pelos longos, esparsos e ao longo dos grandes lábios
3	Tecido glandular palpável além das aréolas	Pelos escuros e encaracolados, estendendo-se até a junção pubiana
4	Projeção da aréola e da papila, destacando-se do restante da mama	Pelos do tipo adulto, cobrindo uma área menor, não se estendendo até a face medial da coxa
5	Projeção apenas da papila Estágio adulto	Pelos em maior quantidade, estendendo-se até a face medial da coxa, distribuídos em formato de triângulo invertido



TABELA 4.2 Estadiamento puberal de Tanner para meninos

Estágio	Pênis, testículo e bolsa escrotal	Pelos pubianos
1 (pré-púbere)	Pênis e bolsa escrotal infantis	Sem pelos pubianos
2	Testículos > 4 ml de volume. Bolsa escrotal com textura modificada e coloração mais escura	Pelos longos, esparsos, lisos e pouco pigmentados na base do pênis
3	Pênis aumentado de tamanho, testículos em torno de 10 ml com bolsas maiores	Pelos escuros e encaracolados, estendendo-se até a junção pubiana
4	Pênis aumentado com glande já desenvolvida. Volume testicular maior que 11 ml	Pelos do tipo adulto, cobrindo uma área menor, não se estendendo até a face medial da coxa
5	Pênis e bolsa escrotal de adulto	Pelos tipo adulto

As alterações físicas na puberdade são definidas pelos estágios de Tanner. A formação mamária é primariamente controlada pelos estrógenos secretados pelos ovários. O desenvolvimento mamário pode ser unilateral por vários meses. Embora o crescimento de pelos pubianos e axilares estejam sob o controle dos andrógenos adrenais, o estágio de desenvolvimento mamário se correlaciona bem com o estágio de desenvolvimento de pelos pubianos em meninas normais. Entretanto, como 2 diferentes glândulas endócrinas controlam o processo, devem ser estadiados separadamente. Em geral, o pico de velocidade de crescimento é atingido cerca de 6-9 meses após aparecimento do estágio 2 mamário. Cerca de 18% a 20% da estatura adulta deve-se ao crescimento na puberdade.<sup>9</sup>

A menarca ocorre tipicamente durante a fase de desaceleração do crescimento linear, isto é, 6-12 meses após o pico máximo de crescimento e, em média, 2,5 anos após o início da puberdade, geralmente entre os estádios 3 e 4 do desenvolvimento dos pelos pubianos e 4 e 5 do desenvolvimento mamário.<sup>8,10</sup>

DEFINIÇÃO

IMPORTANTE

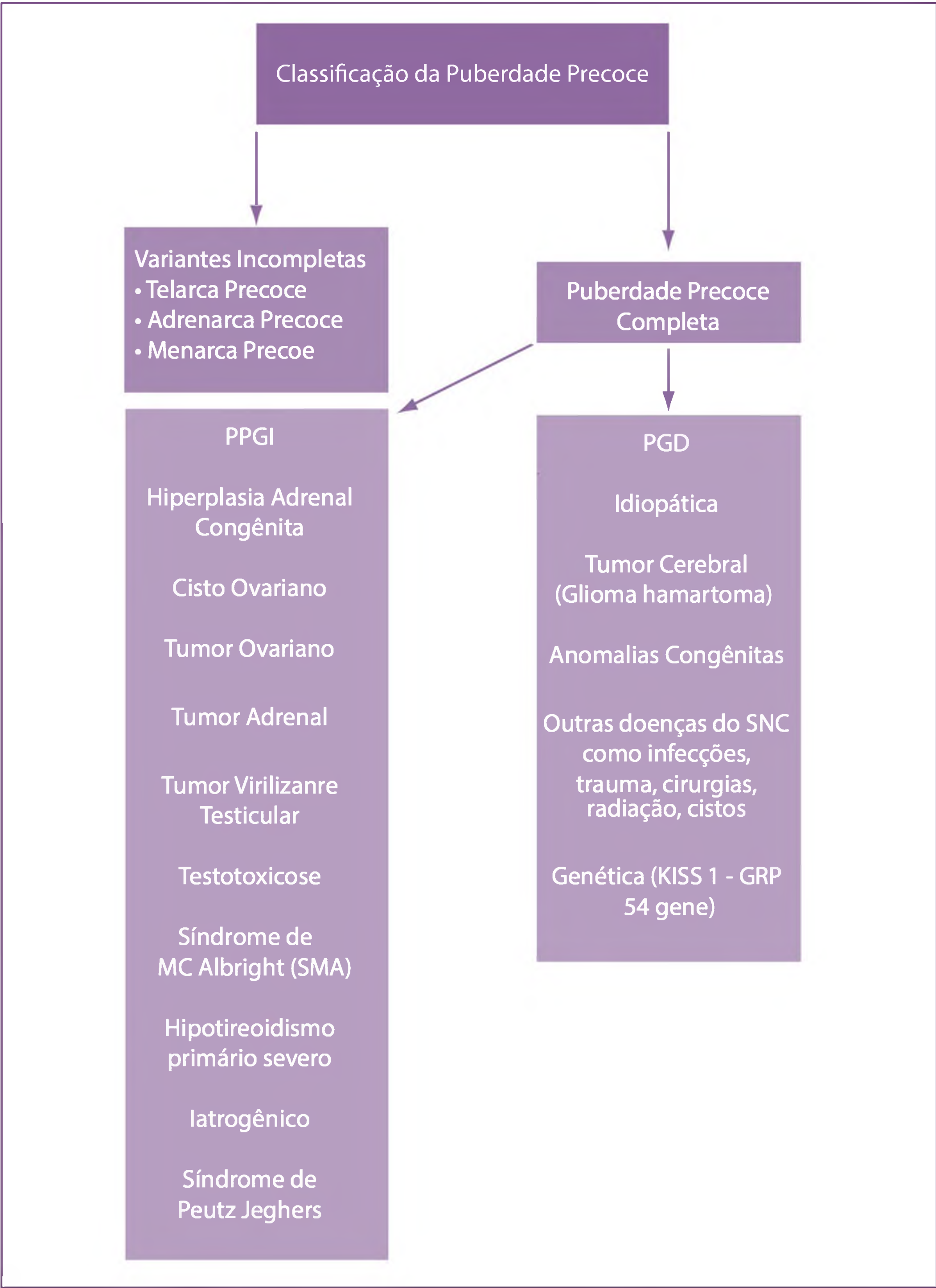
Define-se puberdade precoce (PP) quando o início dos caracteres sexuais secundários ocorre antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 anos nos meninos<sup>10</sup> (Figura 4.2).

PUBERDADE PRECOCE GONADOTROFINA DEPENDENTE (PPGD)

Ocorre quando a liberação pulsátil de LH tem um padrão puberal, e o pico do LH após administração de GnRH é indistinguível de um padrão puberal normal.<sup>11</sup>

A etiologia na maioria das meninas é idiopática e, nos meninos, uma causa é identificada. Existe maior prevalência de puberdade precoce no sexo feminino e, ao contrário, no sexo masculino, maior prevalência de atraso constitucional do crescimento e da puberdade. A razão para a diferença entre os sexos é desconhecida.<sup>11</sup>





PPGI: puberdade precoce gonadotrofina independente, PGD: puberdade precoce gonadotrofina dependente.<sup>10</sup>

**FIGURA 4.2** Classificação da puberdade precoce. **Fonte:** Rodriguez H and Pescovitz. Precocious Puberty.<sup>10</sup>

Das anormalidades do SNC, o hamartoma é a causa mais frequente. A maioria não apresenta crescimento, não causa efeito de massa ou aumento da pressão intracraniana. O tumor tem a característica de possuir células neurosecretórias semelhantes às aquelas encontradas no hipotálamo médio basal e que exercem seu efeito por meio da síntese e da liberação de GnRH de forma pulsátil.<sup>12</sup>

Outras causas são aquelas secundária à exposição prévia a esteroides sexuais (p. ex.: após queda dos andrógenos pós-corticoterapia na hiperplasia adrenal). Foi descrita



mutação no receptor do gene KISS associada à PPGD anteriormente diagnosticada como idiopática.<sup>13,14</sup>

Algumas características clínicas da puberdade precoce central na menina estão descritas na Tabela 4.3.

**TABELA 4.3** Progressão da puberdade precoce central na menina<sup>25</sup>

Clínica	Progressão da puberdade precoce
Estágio puberal	Progressão de um estágio para outro em menos de 6 meses
Velocidade de crescimento	Acelerada, > 6 cm /ano
Idade óssea	Variável, geralmente avançada em mais que 1 ano em relação à idade cronológica
Altura final – prognóstico	Abaixo da estatura-alvo
Comprimento uterino	>3,5 cm
Volume uterino	>1,8 cm
Ovários	Pouco impacto na decisão Múltiplos cistos
Pico do LH após teste de GnRH	>5 UI/L

Fonte: J-C. Carel et al 2007.<sup>25</sup>

**PUBERDADE PRECOCE GONADOTROFINA INDEPENDENTE (PPGI)**

Ocorre quando a produção de esteroides sexuais ocorre independentemente da ativação do eixo gonadotrófico. A origem pode ser gonadal (SMA, testotoxicose), adrenal (tumores, hiperplasia congênita de suprarenal - HCA) ou externa (exposição indevida a andrógenos/estrógenos). A HCA é uma doença autossômica recessiva, na qual ocorrem mutações no gene que codifica as enzimas necessárias à síntese do cortisol. A forma mais frequente é a deficiência da 21-hidroxilase. As deficiências clássicas levam à função enzimática ausente ou muito comprometida, causando elevada secreção de andrógenos durante o desenvolvimento fetal com consequente genitália ambígua. A forma não clássica e as deficiências enzimáticas parciais podem levar ao hiperandrogenismo no período puberal ou depois da puberdade.<sup>11,13,15</sup>

Antes do advento da ultrassonografia, acreditava-se que o ovário pré-puberal era quiescente, e a frequência de cistos na pré-puberdade era baixa. A associação de cisto ovariano e telarca precoce começa a ser descrita na década de 1980.<sup>21</sup> Sabe-se que o cisto ovariano pode tornar-se transitoriamente funcional,<sup>21</sup> elevar a secreção de estrógenos e levar ao desenvolvimento mamário transitório.<sup>13</sup>

Uma forma de puberdade precoce masculina familiar, causada por mutação heterozigótica no receptor do LH, leva à ativação das células de Leydig que, então, produzem testosterona, apesar da supressão das gonadotrofinas. É a chamada testotoxicose.<sup>11</sup>

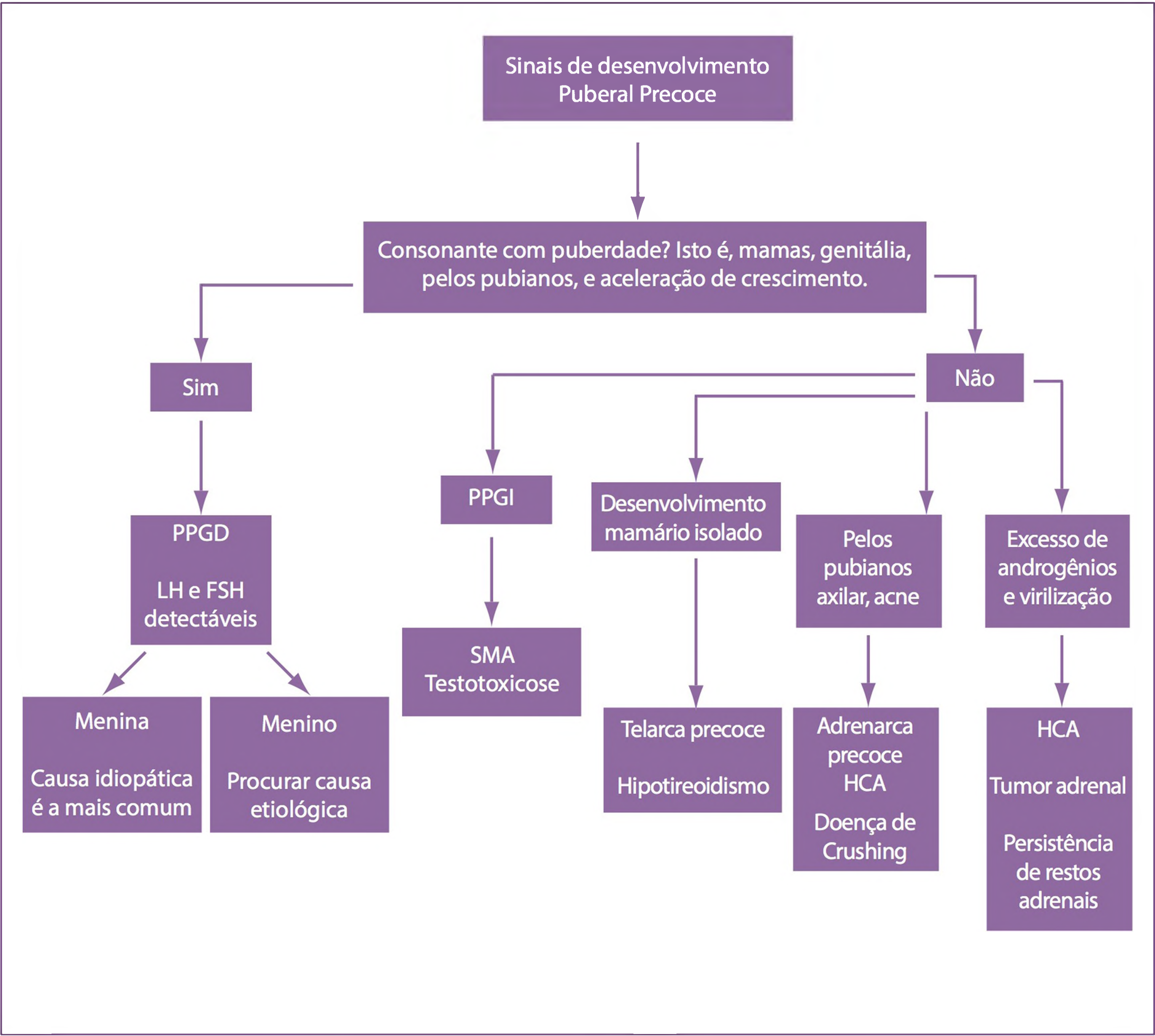
A SMA é também causada por mutação ativadora no gene da subunidade alfa da proteína ligadora do nucleotídeo guanina (proteína G). Essa ativação da subunidade



alfa estimula a adenilciclase, aumentando a produção de adenosina monofosfato (AMP) cíclico. As manifestações endócrinas são decorrentes da secreção autônoma de vários hormônios, entre eles hormônio de crescimento, cortisol e testosterona.<sup>14,15</sup>

Os hepatomas são tumores raros que secretam  $\beta$ -hCG, com início de aparecimento, em geral, aos 2 anos de idade. Todos os tumores hipofisários são extremamente raros em crianças. A testotoxiose seria o equivalente na menina da SMA e pode levar secundariamente à PPGD por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Os tumores de células de Leydig são raramente malignos.

Um algoritmo para o diagnóstico da puberdade precoce está exposto na Figura 4.3.



FSH: hormônio folículo-estimulante, LH: Hormônio luteinizante, PPGD: Puberdade precoce gonadotrofina dependente, PPGI: Puberdade precoce gonadotrofina independente, SMA: Síndrome Mc Cune Albright, HCA: Hiperplasia congênita da adrenal, PRA: persistência de restos adrenais.

**FIGURA 4.3** Algoritmo para avaliação da puberdade precoce.<sup>8</sup>



## ■ VARIANTES DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL OU PUBERDADE PRECOCE INCOMPLETA

### ■ Telarca precoce isolada

Aparecimento bilateral ou unilateral de tecido mamário na ausência de outros sinais de maturação puberal. Doença benigna, autolimitada, compatível com desenvolvimento normal na idade apropriada e, em mais de 80% dos casos, ocorre após os 2 anos de idade e antes dos 4 anos. Deve ser diferenciado da hiperplasia mamária neonatal, que se encontra presente ao nascimento, é consequência dos hormônios gestacionais e regride espontaneamente.<sup>8</sup>

O diagnóstico diferencial entre puberdade precoce em estágio inicial e telarca precoce é, muitas vezes, difícil. Com o aumento significativo da prevalência da obesidade, a distinção entre PPC e obesidade com ou sem telarca, põe outro desafio diagnóstico. A idade óssea pode estar avançada em meninas obesas, que se apresentam como pseudotelarca, devido ao aumento de tecido adiposo.<sup>9,13,14</sup>

### ■ Pubarca precoce isolada

É definida como aparecimento de pelos pubianos antes dos 8 anos nas meninas e dos 9 nos meninos. A menina com pubarca precoce tipicamente se apresenta com pelos pubianos e axilares.

## ■ IMPORTANTE

A clitoromegalia é sinal de virilização e altamente sugestiva de patologia grave, não sendo observada na pubarca precoce benigna, que não altera a progressão puberal normal e é autolimitada.<sup>13</sup>

Alguns estudos indicam que, na menina, a pubarca pode ser o sinal de uma futura síndrome dos ovários policísticos (SOP).<sup>15,16</sup>

### ■ Menarca precoce isolada

Ocorre quando o sangramento vaginal é pré-puberal, não acompanhado de qualquer evidência de desenvolvimento sexual. A etiologia é desconhecida com várias hipóteses descartadas. O diagnóstico diferencial com corpo estranho e infecções do trato genitourinário e traumas é de extrema importância, pois trata-se de um diagnóstico raro de exclusão.<sup>5,8</sup>

### ■ Ginecomastia do adolescente

Aumento do desenvolvimento mamário pode acontecer em 39% a 75% dos meninos, geralmente nos estágios iniciais da puberdade. Isso ocorre pelo aumento do estradiol decorrente da aromatização da testosterona, antes que a concentração de testosterona se oponha à ação estrogênica. Pode estar presente em condições patológicas, como na Síndrome de Klinefelter ou Síndrome de Resistência Parcial aos andrógenos. Atenção deve ser dada quanto à questão do aumento da prevalência em decorrência da obesidade.<sup>10,13</sup>



## ■ DIAGNÓSTICO

### ● Clínico

A história clínica pode revelar sintomas sugerindo anormalidades ou traumas perinatais, infecções prévias, ingesta ou exposição a esteroides sexuais ou a presença da mesma condição em outros membros da família. Deve-se avaliar início do quadro, tempo e velocidade de progressão, associando a outros sintomas. O exame físico deve incluir descrição dos caracteres sexuais secundários de acordo com estágios de Tanner, com medida da mama. É necessário avaliar a presença de oleosidade de couro cabeludo, acne facial, pelos corporais e faciais, odor de glândulas apócrinas, galactorreia. Um exame cuidadoso da genitália deve ser realizado. Um menino com menos de 9 anos com pênis aumentado e com um testículo  $< 2,5$  cm no maior eixo deve chamar atenção para PPGI (p. ex.: causas adrenais).<sup>8,10,13,17</sup>

O aumento do testículo deve indicar provável PPGD.

### ■ IMPORTANTE

A presença de assimetria testicular e nodularidade à palpação aponta para um provável tumor testicular.

A presença de pelos pubianos sem aumento do pênis pode nos levar ao diagnóstico de pubarca precoce.

Deve-se procurar hipertrofia muscular e desenvolvimento puberal acelerado no menino, em busca de testotoxicose.

É preciso examinar a pele em busca de manchas que possam indicar SMA ou neurofibromatose. Deve-se afastar a presença de massas abdominais (hepatomas ou massas adrenais) ou pélvicas, bem como solicitar RX de mão e punho esquerdo para avaliar o grau de maturação do esqueleto (idade óssea).<sup>9,13</sup>

### ● Laboratorial

Em alguns casos de PP, as dosagens podem vir em níveis pré-puberais. O padrão ouro no diagnóstico da puberdade precoce na menina é a prova de estímulo com GnRH endovenoso, com dosagem de FSH e LH no basal e após 30 min e 60 min. A dosagem basal de LH não discrimina o tipo de puberdade precoce na menina, embora o desenvolvimento dos ensaios ultrasensíveis possa, muito em breve, tornar dispensável esse teste de estímulo.<sup>10</sup> Atualmente, a maioria dos autores aceita como positiva uma resposta superior a 5 UI/L. No nosso meio, utilizamos 6,9 UI/L na menina e 9,6 UI/L no menino.<sup>17,18</sup> Caso a prova seja negativa, deve-se reavaliar em 4-6 meses.<sup>10,11,14</sup> Na impossibilidade de se fazer o teste do GnRH e, em caso de forte suspeita de puberdade precoce central, sugere-se colher amostra de sangue 2 h após injeção intramuscular (IM) de Leuprolide depot, considerando o valor acima de 10 UI/L como positivo.<sup>18</sup> Na presença de virilização na menina, deve-se solicitar dosagem de 17-OH-Progesterona, sulfato de diidroepiandrosterona (SDHEA) e andrógenos, para afastar HCA.<sup>10</sup>

Solicitar hormônio tireoestimulante (TSH) e tiroxina livre (T4L), para afastar suspeita de hipotireoidismo. Na presença de SMA, dosar outros hormônios, como



cortisol, hormônio do crescimento (GH), prolactina e testosterona, para afastar hipersecreção desses hormônios, o que pode acontecer na síndrome. Podemos encontrar o fator do crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1) elevado nos casos de PP, e ele pode ser um parâmetro de avaliação do tratamento, quando seus valores retornam aos níveis normais para idade em uso de análogo do GnRH na PPGD, por exemplo.<sup>10,11,13</sup>

No sexo masculino (Figura 4.4), a dosagem do LH é discriminatória quando utilizado método imunofluorimétrico, e uma concentração  $> 0,6$  UL é diagnóstica de puberdade precoce central, além da dosagem de testosterona que também é discriminatória. Se a testosterona estiver aumentada e o LH for inferior a  $0,6$  UL, deve-se realizar a prova do GnRH e, a partir de  $9,6$  UL, consideramos PPGD.<sup>11</sup>

## Imagem

### RX de mão e punho esquerdo

A avaliação da idade óssea pela método de Greulich and Pyle<sup>19</sup> tem permanecido o melhor método de aferição da maturação óssea desde 1959.

### Ultrassonografia mamária

Pode ajudar no diagnóstico diferencial entre telarca e lipomastia.<sup>20</sup>

### Ultrassonografia pélvica transabdominal

Conforme mencionada, a prova do GnRH é o padrão ouro no diagnóstico da PP. Em vários estudos, considerando PP com base na progressão do quadro clínico, aceleração da velocidade de crescimento, avanço de idade óssea, o tamanho uterino e/ou volume uterino é o melhor preditor de puberdade, o que já nos ajuda no diagnóstico diferencial entre a telarca precoce e a puberdade precoce.

#### PARÂMETROS IMPORTANTES DA ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICA NA PUBERDADE PRECOCE

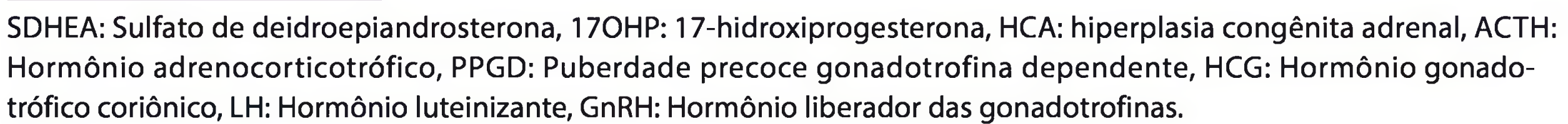
- Limite superior do comprimento do útero  $> 35$  mm
- Volume uterino  $> 2$  mL
- Volume ovariano  $> 1$  cm<sup>3</sup>

Esses pacientes deverão ser acompanhados e reavaliados após 6 meses, porque a chance de tratar-se de uma PP inicial é bastante provável. Existem valores padronizados para limite superior do tamanho uterino, volume uterino e volume ovariano. O tamanho e/ou volume do útero são mais específicos que o volume ovariano. Os aumentos refletem ação estrogênica.<sup>11,20,21,22,23</sup>

### Ultrassonografia dos testículos

Na investigação de uma assimetria ou massa palpável.





**FIGURA 4.4** Algoritmo para investigação de puberdade precoce em meninos.<sup>11</sup>



## Ressonância nuclear magnética (RNM)

Se a suspeita é de PPGD, RNM de crânio e sela com contraste é solicitada para determinar a anatomia da área hipotálamo-hipofisária e afastar patologia. O melhor corte para visualização de hamartomas é em T2, e o uso de contraste é indispensável para afastar e/ou definir tumoração. Na presença de virilização, quando existe suspeita de tumor adrenal, a tomografia de abdômen ou RNM é o melhor exame.<sup>11</sup>

## ■ TRATAMENTO

O análogo do GnRH de longa ação (GnRHa) é a mais eficaz terapêutica para a PPGD. Os mais utilizados são triptorrelina e leuprorrelina, na dose inicial de 3,75 mg IM profunda a cada 28 dias.<sup>10,24</sup> Na monitoração do tratamento com GnRHa, alguns estudos sugerem dosar o LH 2 h após injeção, considerando suprimido um valor de LH < 6,6 UI/L<sup>18</sup> ou < 3UI/L após a prova do GnRH,<sup>25</sup> durante o uso do GnRHa.

Não existe um critério absoluto para identificar aquelas meninas que se beneficiarão do uso do GnRHa. Utilizado o padrão ouro do diagnóstico de PPGD (pico de LH >5 U/L após prova do GnRH,<sup>10,26,27</sup> sugere-se fazer a predição da estatura final de acordo com o método de Bayley-Pinneau modificado, de forma a corrigir a superestimação sistemática da altura final quando se calcula pela “idade óssea avançada” – que está avançada na PP – mas o que ocorre normalmente é que os resultados obtidos após tratamento em termos de estatura final se correlacionam melhor com o cálculo feito para idade óssea “compatível” no pré-tratamento. Sugere-se, então, utilizar as tabelas com “idade compatível” em vez de “idade avançada” e iniciar o tratamento se a predição de estatura final for menor que 155 cm.<sup>25,29,30</sup>

O tempo de tratamento varia de 2,1 a 7,5 anos. A média das séries varia de 3 mais ou menos 5 anos. Os melhores resultados com GnRHa são descritos quando a parada de tratamento encontra-se em torno de 12 a 12,5 anos de idade óssea, na menina, e 13 a 13,5 anos, nos meninos.<sup>25,27,30</sup> Vários fatores estão envolvidos no tratamento. Por exemplo, idade óssea avançada, menor velocidade de crescimento e menor previsão da estatura final antes do tratamento pioram o prognóstico.<sup>25</sup>

A histrelina é um GnRHa 150 vezes mais potente que o GnRH endógeno. Foi desenvolvido como um implante subcutâneo flexível, não biodegradável, que é colocado na região subcutânea sob anestesia local ou sedação com duração de 1 ano, e foi aprovado pela Food and Drugs Administration (FDA). Atualmente, já existem estudos com 2 anos, e os resultados mostram excelente supressão de LH e esteroides.<sup>33,34</sup>

No tratamento da PPGI, a escolha terapêutica pode ser cirúrgica seguida de quimioterapia ou radioterapia na dependência do diagnóstico. Os inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol) têm indicação potencial na SMA e testotoxicose, com vários estudos em andamento, assim como também na PPGD em meninos.<sup>31,32</sup> Especialistas em SMA têm apontado melhores resultados com o uso do modulador seletivo da ação estrogênica, o tamoxifeno, em meninas, do que com anastrozol e letrozol.<sup>11</sup>

No tratamento da PPGI, as drogas são utilizadas para bloquear a síntese e a ação dos andrógenos, podendo-se utilizar os glicocorticoides na hiperplasia adrenal, antiandrógenos, como acetato de ciproterona e espironolactona, e ácidos imidazólicos, como o cetoconazol.<sup>35,36</sup>



## ALVO TERAPÊUTICO NA PUBERDADE PRECOCE

- Detecção e tratamento de lesões expansivas.
- Bloqueio da maturação sexual precoce até a idade normal de início da puberdade.
- Regressão dos caracteres sexuais secundários.
- Atingir estatura final normal; desaceleração do ritmo de maturação esquelética.
- Prevenção de distúrbios emocionais na criança e em sua família.
- Integração escolar.
- Redução de abuso sexual e início precoce da atividade sexual.
- Prevenção de gravidez.
- Preservação de fertilidade futura.

## CONCLUSÃO

A causa mais comum de PP na menina é a PPGD idiopática, e o tratamento com GnRHa apresenta boa resposta terapêutica.

Existe aumento na incidência da telarca precoce, e o diagnóstico diferencial entre a PPGD e a telarca precoce é importante, pois sabemos que a primeira leva à perda de estatura final, além de outros problemas já abordados.

Com o aumento prevalente da obesidade, é importante fazer o diagnóstico diferencial entre tecido glandular e lipomastia.

Saber identificar o paciente com PP, oferecer o tratamento correto, monitorar e suspender no momento adequado é o ideal para que esse indivíduo não perca altura final.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gajdos ZKZ, Henderson KD, Hirschhorn JM, Palmert MR. Genetic determinants of pubertal timing in the general population. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 324(1-2): 21-9.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44: 291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1970; 45: 13-23.
4. Herman-Gigens ME, Slora EG, Wasserman RC et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in offices pratics: Study from de Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics*. 1997; 99: 505-12.
5. Grumbach MM. Onset of puberty. In Berenberg SR, ed. *Puberty: Biologic and social Components*. Leiden, The Netherlands; H. E. Stenfert Kroese. 1975: 1-21.
6. Moggi-Cecchi J. Questions of growth. *Nature*. 2001; 414: 565-97.
7. Keverne EB. Understanding well-being in the evolutionary and biocultural research. In: Boaz NT, Wolfe DL, ed *Bend, OR: International Institute for Human Evolutionary Research*. 1995: 49-70.
8. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: *Clinical Pediatric Endocrinology*. Ed Brook CGD by Blackwell Publishing Ltd. 2005; 183-210.
9. Abbassi V. Grouth and normal puberty. *Pediatrics*. 1998; 102-7.
10. Rodriguez H. Pescovitz Precocious Puberty . From: *Contemporary Endocrinology: Pediatric Endocrinology: a practical guide*. Edited by: S Radovick and M.H. MacCillivray Humana Press Inc., Totowa, NJ.
11. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Wilson, JD, Foster, DW. *Williams textbook of endocrinology*. 10. Ed. Philadelphia: WB. Saunders, 2011. p. 1108-201.



12. Cruz GMO. Puberdade precoce associada a Hamartoma Hipotalâmico: Revisão bibliográfica e relato de caso. Rio de Janeiro. Monografia de pós graduação em Endocrinologia. Instituto Estadual de Endocrinologia e Diabetes, 2003.
13. Pescovitz OH, Walvoord E, Teilmann G, Parent A-S, Skakkebaek NE, Bourguignon JP. Precocious puberty in adopted girls. In *When Puberty is Precocious. Scientific and Clinical Aspects* In Eds. p. 443-59.
14. De Vries L, Kauschansky A, Shohat M, Phillip M. Familial Central Precocious puberty Suggests Autosomal Dominant Inheritance. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4): 1794-800.
15. Berberoglu M. Precocious Puberty and Normal Variant Puberty: Definition, etiology, diagnosis and current management. *Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009; 1(4): 164-74.
16. Ibanez L, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(6): 1599-603.
17. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. Update on the Etiology, diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(1): 18-31.
18. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJP, Mendonça BB. A single Luteinizing Hormone Determination 2 hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin Dependent Precocious Puberty in Girls. *J Clin Metabol.* 2004; 89(9): 4338-42.
19. Greulich WW, Pyle SL. *Radiographic Atlas of the skeletal Development of the hand and wrist*, 2<sup>nd</sup> edn. Stanford, California: Stanford, California: Stanford University press, 1959.
20. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *European Journal of Endocrinology.* 2006; 154: 891-8.
21. Vasconcellos R, Musacchio A, Maior C, Meirelles RMR, Rotstein S, Pinto EMP. *Ultrasonography in premature thelarche.* Clinical Endocrinology. Elsevier Science Publishers B.V., 1988.
22. Vasconcellos R, Lustosa E, Pinto EM, Machado A, Meirelles RMR, Musacchio A, Rotstein S, Póvoa LC. A menstruação uterina no diagnóstico das precocidades sexuais. *JBM.* 1990; 59(2): 26-32.
23. Vasconcellos R, Póvoa LC, Rotstein S, Tourinho EK. Puberdade Precoce Sensibilidade e especificidade do diagnóstico Ultrasonográfico. *Femina.* 1994; 22(5): 323-32.
24. Lahlou N, Carel J, Chaussain J, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *Journal of Pediatric Endocrinol and Metabolism.* 2000; 13(1): 723-37.
25. Carel JC, Lahlou N, Roger M, Chaussain JL. Precocious Puberty and statural growth. *Human Reproduction Update.* 2004; 10(2): 135-47.
26. Bajpai A, Menon PSN. Contemporary issues in precocious puberty. *Indian J Endocrinol Metabol.* 2011; 15(3): S172-179.
27. Brito VN, Latronico AC, Cukier P, Teles MG, Silveira LFG, Arnhold IJP & Mendonça BB. Factors determining normal adult height in girls with gonadotropin-dependent precocious puberty treated with depot gonadotropin-releasing hormone analogs. *Journal of Clinical Endocrinol and Metabolism.* 2008; 93: 2662-9.
28. Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z. Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. A comparative study with re-evaluation of predictions by Bayley-Pinneau method. *Horm Res.* 1997; 47: 54-61.
29. Allali S, Lemaire P, Couto-Silva AC et al. Predicting the adult height of girls with Central Precocious Puberty. *Med Sci Monit.* 2011; 17(6): PH 41.8.
30. Heger S, Sippell WG, Partsch CJ. Gonadotropin-releasing hormone analogue treatment for precocious puberty. Twenty years of experience. *Endocr Dev.* 2005; 8: 94-125.
31. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, Rahhal S, Fuqua JS, Pescovitz OH et al. Bicalutamide and Third-Generation Aromatase Inhibitors in Testotoxicosis. *Pediatrics.* 2010; 126(3): 728-33.
32. Diaz-Thomas A, Shulman D. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new? *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22(4): 501-7.
33. Hirsch HJ, Gillis D, Strich D, Chertin B, Farkas A, Lindenberg T, Gelber H, Spitz IM. The histrelin implant: a novel treatment for central precocious puberty. *Pediatrics.* 2005; 116: 798-802.



34. Rahhal S, Clarke WL, Kletter GB, Lee PA, Neely EK, Reiter EO et al. Results of a second year of therapy with the 12-month histrelin implant for the treatment of central precocious puberty. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009; 2009: 812517. Epub 2009 Feb 26.
35. Roth CL, Neu C, Jarry H, Schoenau E. Different effects of agonistic vs. antagonistic gnrh-analogues (triptorelin vs. cetrorelix) on bone modeling and remodeling in peripubertal female rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(8): 451-6.
36. Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F, Demiraj V, Segni M, Di Nardo R. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(1): 190-5.



CARMEN REGINA LEAL DE ASSUMPÇÃO  
WELLINGTON SANTANA DA SILVA JÚNIOR

## INTRODUÇÃO

O termo puberdade define uma série complexa de transições biológicas previsíveis relacionadas com a maturação sexual em ambos os sexos.<sup>1</sup> Faz parte de um processo contínuo do desenvolvimento da função gonadal e da ontogenia do sistema hipotálamo-hipófise-gonadal desde a fase fetal até o amadurecimento sexual completo e a fertilidade.<sup>1,2</sup> Portanto, abrange o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, o crescimento esquelético e as mudanças na composição corporal. Essas manifestações dependem de fatores genéticos, hormonais, ambientais além de fatores psicossociais.<sup>1,3,4</sup>

A puberdade tem início em função da gonadarca, ou seja, da ativação das gônadas pelos hormônios hipofisários folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH),<sup>3</sup> que são secretados em resposta à reativação da liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH) pelo hipotálamo.<sup>1,3,4</sup> O início da puberdade é controlado por muitos fatores ainda não completamente elucidados. O estímulo hipotalâmico para a puberdade é inibido a partir dos 6 meses de vida pós-natal, permanecendo quiescente até a idade usual de início da puberdade. A obtenção de um peso corporal (ou de uma composição corporal) crítico parece desempenhar um importante papel no desencadeamento e na manutenção da puberdade, especialmente nas meninas,<sup>5</sup> o que pode estar relacionado com a secreção de leptina.<sup>3,5</sup>

Tipicamente, o início da puberdade é precedido pela adrenarca, termo que define a ativação do córtex adrenal para a síntese de andrógenos adrenais.<sup>3</sup> Essa ativação é resultante de uma mudança no desenvolvimento do padrão de resposta secretória adrenal ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)<sup>6</sup> e torna-se bioquimicamente aparente em torno de 6 anos de idade em meninos e meninas. A adrenarca parece não estar relacionada com a maturação puberal do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e, embora usualmente acompanhe de perto a puberdade, os dois fenômenos podem ser dissociados, como se observa na presença de hipogonadismo.

A maturação sexual durante a puberdade consiste em uma série previsível de eventos. O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários pode ser utilizado para o estadiamento clínico da puberdade com base nos critérios estabelecidos por James Tanner.<sup>8</sup>



**IMPORTANTE**

Define-se por pubarca o surgimento de pelos na região púbica em ambos os sexos e, por telarca, o aparecimento de tecido mamário em meninas. Outras definições importantes são a menarca, ou seja, a idade de início da primeira menstruação, e a espermarca, que corresponde à idade de surgimento da primeira ejaculação (evidenciada pelas emissões noturnas de esperma e pela presença de esperma na urina). Para alguns autores, a espermarca seria o equivalente masculino da menarca.<sup>3</sup>

O termo amenorreia primária pode ser utilizado para descrever meninas com mais de 15 anos com menarca atrasada, que podem apresentar telarca e pubarca normais, por presença de anormalidades anatômicas, como hímen imperfurado.<sup>4</sup>

O desenvolvimento puberal normal tem início geralmente entre os 9 e 12 anos, em meninas, e entre os 10 e 13 anos, em meninos.<sup>4</sup> O intervalo de tempo entre o início da puberdade e o estágio adulto varia bastante em ambos os sexos. Estima-se em 3 anos o período médio de desenvolvimento do estágio 2 ao 5 (estadiamento de Tanner) de genitais e de pelos pubianos no sexo masculino.<sup>9,10</sup> No sexo feminino, a estimativa é de 3 a 4 anos entre os estágios 2 ao 5 de mamas e de pelos pubianos.<sup>9,11</sup> Em média, cada estágio puberal tem a duração de cerca de 6 a 9 meses.

Variações na idade de início ou na progressão do desenvolvimento puberal compreendem a puberdade precoce e a puberdade atrasada.

**CONCEITO DE PUBERDADE ATRASADA**

A puberdade atrasada é definida clinicamente como a ausência de sinais de maturação sexual em idade superior a 2,5 desvios-padrão (DP) acima da idade média para o início da puberdade em uma determinada população. Em termos práticos, corresponde a um volume testicular inferior a 4 ml em meninos com mais de 14 anos ou à ausência de desenvolvimento mamário em meninas com mais de 13 anos.<sup>1,4,12</sup>

Caracteriza-se ainda a puberdade atrasada nos casos de ausência de menarca em meninas a partir de 16 anos<sup>1,4</sup> ou dentro de 5 anos após o início da puberdade.<sup>1</sup>

**ETIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO**

A etiologia da puberdade atrasada em ambos os sexos é variada. As causas podem ser transitórias ou permanentes, assim como podem afetar o desenvolvimento puberal desde o seu início ou interrompê-lo durante a sua progressão (Tabela 5.1).

Assim se definem, de acordo com a fase de desenvolvimento puberal relacionada com puberdade atrasada:

- **Puberdade ausente ou infantilismo sexual:** ocorre quando não se observam, de forma permanente, sinais de maturação sexual espontânea.
- **Puberdade incompleta ou interrompida:** caracterizada quando os sinais de maturação sexual têm início, mas não progridem adequadamente (intervalo maior que 2 anos entre 2 estágios puberais consecutivos ou ausência de volume testicular adulto no sexo masculino ou de menarca no sexo feminino após 5 anos de início da puberdade).



TABELA 5.1 Lista de causas de puberdade atrasada

Atraso puberal primário	Hipogonadismo hipogonadotrópico	Hipogonadismo hipergonadotrópico
Atraso constitucional do crescimento e da puberdade	Tumores no sistema nervoso central/Doenças infiltrativas <ul style="list-style-type: none"><li>Astrocitoma</li><li>Germinoma</li><li>Glioma</li><li>Craniofaringioma</li><li>Prolactinoma</li><li>Histiocitose de células de Langerhans</li></ul> Cisto da bolsa de Rathke	Síndromes genéticas <ul style="list-style-type: none"><li>Síndrome de Turner</li><li>Síndrome de Noonan e transtornos relacionados</li></ul> Pré-mutação do X frágil
Atraso puberal secundário	Criptorquidismo	Disgenesia gonadal
Doenças/Condições sistêmicas <ul style="list-style-type: none"><li>Fibrose cística</li><li>Asma</li><li>Doença inflamatória intestinal</li><li>Doença celíaca</li><li>Artrite reumatoide juvenil</li><li>Anorexia nervosa/bulimia</li><li>Doença falciforme</li><li>Hemossiderose</li><li>Talassemia</li><li>Doença renal crônica</li><li>SIDA</li></ul> Endocrinopatias <ul style="list-style-type: none"><li><i>Diabetes mellitus</i></li><li>Hipotireoidismo</li><li>Hiperprolactinemia</li><li>Deficiência de hormônio do crescimento</li><li>Síndrome de Cushing</li></ul> Exercícios físicos excessivos	Defeitos genéticos <ul style="list-style-type: none"><li>Síndrome de Kallman (KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, HS6ST1 e CHD7)</li><li>Hipogonadismo hipogonadotrópico isolado (KAL1, GNRHR, GNRH1, GPR54, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2, TAC3, TACR3, HS6ST1, NELF e CHD7)</li><li>Desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (DAX1, SF-1, HESX-1, LHX3 e PROP-1)</li><li>Obesidade e hipogonadismo hipogonadotrópico (LEP, LEPR e PC1)</li></ul> Síndromes <ul style="list-style-type: none"><li>Prader-Willi</li><li>Bardet-Biedl</li><li>CHARGE</li></ul> Doença de Gaucher	Síndrome dos testículos evanescentes
Desnutrição	Pós-infecção do sistema nervoso central	Trauma/Torção testicular
	Defeitos da linha média <ul style="list-style-type: none"><li>Displasia septo-óptica</li><li>Hipopituitarismo congênito</li></ul> Quimioterapia/Radioterapia	Quimioterapia/Radioterapia
	Trauma	Infecção gonadal <ul style="list-style-type: none"><li>Caxumba, Coxsackie</li></ul> Galactosemia
		Ooforite autoimune
		Orquite autoimune
		Defeitos na esteroidogênese <ul style="list-style-type: none"><li>Deficiência de 5-alfa-reductase</li><li>Deficiência de 17,20 liase</li><li>Hiperplasia Adrenal lipoídica congênita</li></ul> Insensibilidade androgênica
		Síndrome das células de Sertoli isoladas (Síndrome de Del Castillo)

Adaptado de Palmert MR, Dunkel L.<sup>13</sup>



Com relação ao caráter transitório ou permanente de sua causa, a puberdade atrasada pode ser classificada em:

- **Atraso puberal:** é oriundo de uma causa transitória de puberdade atrasada. Subdivide-se em:
  - **Atraso puberal simples ou primário:** também conhecido como atraso constitucional do crescimento e da puberdade (ACCP), acomete indivíduos saudáveis com estatura reduzida para a idade cronológica, mas geralmente apropriada para a idade óssea e para o estado de desenvolvimento puberal, uma vez que ambos estão frequentemente atrasados. Constitui a principal causa de puberdade atrasada (80% a 90%) em ambos os sexos, porém é mais prevalente no sexo masculino.<sup>14</sup> É considerada uma variante normal do desenvolvimento humano, uma vez que o desenvolvimento sexual se completa geralmente 2 a 4 anos mais tarde que a média populacional.<sup>4</sup> A maioria dos casos (70% a 80%) é familiar, e história de atraso puberal em um dos genitores é comum.<sup>14</sup>
  - **Atraso puberal secundário (hipogonadismo hipogonadotrópico funcional):** origina-se em indivíduos acometidos por doenças crônicas descompensadas, em desnutridos, em usuários crônicos de glicocorticoides ou naqueles que apresentam outros fatores que podem transitoriamente comprometer o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.<sup>1,4,15</sup>

Na anorexia nervosa, ocorre amenorreia hipotalâmica que pode preceder ou ser concomitante à perda de peso.<sup>16</sup> Sabe-se que o percentual de gordura corporal (acima de 17%) é determinante da menarca, sendo a leptina o elo entre o tecido adiposo e o eixo gonadal.<sup>17</sup> Regressão dos ovários para estágios pré-puberais, regressão do tamanho das mamas e perda parcial dos pelos pubianos também podem ocorrer. Nos meninos, observa-se a diminuição do LH, do FSH e da testosterona, associada à redução do volume testicular, oligo ou azoospermia.<sup>16</sup>

- **Insuficiência do desenvolvimento puberal:** é decorrente de uma causa permanente congênita ou adquirida de puberdade atrasada, em virtude do acometimento direto do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e pode ser subdividida em:
  - **Hipogonadismo hipogonadotrópico:** ocorre em virtude de falência hipotálamo-hipofisária permanente e, conseqüentemente, cursa com gonadotropinas baixas.<sup>4</sup> A deficiência congênita de GnRH é essencialmente uma doença de meninos, com relação entre os sexos de aproximadamente 5:1. A deficiência de GnRH pode manifestar-se em qualquer idade.<sup>18</sup> Quanto ao padrão de herança, essas formas congênitas, com ou sem anosmia, podem ser autossômicas recessivas, autossômicas dominantes ou ligadas ao X. No entanto, a herança oligogênica tem sido cada vez mais reconhecida e manifesta-se por penetrância incompleta e expressividade variável dentro da mesma família, partilhando, pelo menos, uma mutação em um gene reconhecido como essencial para a secreção de GnRH.<sup>19</sup> O diagnóstico definitivo da deficiência congênita de GnRH geralmente não é feito antes dos 18 anos de idade, a menos que outras características sugestivas estejam presentes (hipospádias anteriores e/ou criptorquidia, anosmia, agenesia renal, defeitos esqueléticos etc.).<sup>18</sup> Um exemplo clássico de hipogonadismo hipogonadotrópico congênito é a Síndrome de Kallman, condição incomum com padrão de herança geralmente ligado ao X (Xp22.3). É 4 vezes mais frequente no sexo masculino.<sup>1</sup> Decorre de mutações no gene KAL, o qual codifica uma molécula de adesão denominada



anosmina, responsável pela migração dos neurônios secretores de GnRH da placa olfatória para o hipotálamo durante a vida fetal.<sup>4</sup> Classicamente, cursa com hipogonadismo hipogonadotrópico e anosmia ou hiposmia. A anosmia é secundária à disgenesia dos lobos olfatórios e pode ser a única manifestação da síndrome. Os indivíduos com a Síndrome de Kallman geralmente apresentam estatura normal na infância, mas falham em progredir com o estirão de crescimento puberal.<sup>1</sup> Hoje, acredita-se que a Síndrome de Kallman não seja necessariamente um transtorno que requeira terapia permanente. A reversão do hipogonadismo hipogonadotrópico já foi relatada em cerca de 10% dos pacientes do sexo masculino após a descontinuação da terapia hormonal.<sup>20,24</sup>

Outras doenças genéticas com padrões de herança variados também representam formas congênitas de puberdade atrasada decorrentes de hipogonadismo hipogonadotrópico. São exemplos algumas formas sindrômicas de obesidade associadas a retardo mental, como as Síndromes de Prader-Willi e de Bardet-Biedl.<sup>1, 4</sup> Dentre as formas adquiridas, destacam-se os tumores da região hipotálamo-hipofisária, em especial o craniofaringioma.<sup>1</sup>

As doenças infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária (p. ex., linfoma, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose) podem resultar em diminuição da secreção de GnRH, concentrações séricas baixas ou normais de gonadotropinas e amenorreia. Essas lesões são raras e podem estar acompanhadas de sintomas neurológicos, como cefaleia intensa, alterações da personalidade ou transtornos do humor.<sup>21</sup>

- **Hipogonadismo hipergonadotrópico:** cursa com falência gonadal primária permanente, o que resulta em secreção aumentada de gonadotropinas. As causas mais comuns são as genéticas, como as Síndromes de Turner e a de Klinefelter.

A Síndrome de Turner (45, X) e suas variantes são a causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrópico no sexo feminino,<sup>1,4</sup> com incidência de 1:3.000 nascidas vivas.<sup>4</sup> Alguns casos são diagnosticados na infância, decorrentes dos distúrbios e das anomalias cardíacas ou renais.<sup>1</sup> Em virtude da atenuação das características distórficas nos casos de mosaicismos 45X/46XX ou outras aberrações do cromossomo X, presentes em cerca de 40% dos casos, o diagnóstico pode ocorrer apenas na puberdade, em função da baixa estatura e da puberdade atrasada.<sup>4</sup>

A Síndrome de Klinefelter, ou disgenesia dos túbulos seminíferos, é a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrópico no sexo masculino,<sup>1,4</sup> ocorrendo em aproximadamente 1:1.000 nascidos vivos.<sup>4</sup> Poucos casos são diagnosticados antes da puberdade e não é infrequente a ausência de diagnóstico até a vida adulta. O genótipo é tipicamente 47XXY, embora variações e mosaicismos possam ocorrer. O início da puberdade nem sempre está atrasado, mas a virilização inadequada resulta da diminuição da síntese de testosterona pelas células de Leydig. A disgenesia dos túbulos seminíferos resulta em infertilidade por comprometimento da espermatogênese. O volume testicular destes pacientes raramente ultrapassa 5 mL.<sup>4</sup>

## ■ AVALIAÇÃO CLÍNICA

O objetivo da avaliação clínica inicial é excluir transtornos subjacentes causando puberdade atrasada.<sup>12</sup> Anamnese detalhada e exame físico minucioso devem preceder qualquer investigação laboratorial ou exames de imagem.<sup>15</sup>



A anamnese deve incluir informações sobre crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor da criança, surgimento de algum evento puberal e sua evolução cronológica, bem como etnia, hábitos nutricionais, exercícios físicos, história psicossocial, estado de saúde atual, antecedentes mórbidos pessoais e uso de medicações, antecedente de criptorquidia, orquidopexia e irradiação gonadal ou central, exposição ambiental a disruptores endócrinos, alterações olfativas, sintomas neurológicos e história familiar de consanguinidade ou de atraso puberal, incluindo a menarca materna.

O exame físico deve incluir aferições antropométricas cuidadosas, incluindo altura, peso, envergadura e relação entre os segmentos superior e inferior. Outro aspecto fundamental é a avaliação dos caracteres sexuais secundários e o estadiamento do grau de desenvolvimento sexual pela escala de Tanner.<sup>4</sup>

### IMPORTANTE

A localização, o tamanho e a consistência dos testículos, bem como a presença de pigmentação e de enrugamento da pele da bolsa escrotal, sempre devem ser verificadas.<sup>4</sup> Particular atenção deve ser dada à simetria dos testículos, uma vez que tumores gonadais podem ocorrer em vários distúrbios intersexuais.

Aferições seriadas da altura e do volume testicular durante 1 ou 2 anos frequentemente ajudam a esclarecer o diagnóstico.<sup>15</sup>

Micropênis, associado ou não a criptorquidia, pode ser resultante de deficiência de GnRH.<sup>15</sup> Em alguns casos de hipogonadismo hipergonadotrópico, a genitália ambígua pode ser resultado de virilização parcial.<sup>1</sup>

A pesquisa de distúrbios e de síndromes relacionadas com doenças ou condições sistêmicas deve ser realizada,<sup>4,15</sup> e a antropometria dos pais e irmãos também deve ser obtida.<sup>4</sup>

A altura é um parâmetro importante a ser considerado para elucidação diagnóstica dos casos de insuficiência do desenvolvimento puberal. Em pacientes com falência gonadal primária, excetuando-se algumas síndromes dismórficas, a altura é usualmente normal.<sup>1</sup>

Nos casos de falência hipotálamo-hipofisária, quando o envolvimento hipofisário for somente do setor gonadotrópico, o paciente poderá apresentar estatura normal ou acima da média e proporções eunucoides em virtude do atraso na fusão epifisária.<sup>15</sup> Nesses pacientes, deve-se avaliar também a presença de defeitos da linha média (lábio leporino, fenda palatina), sindactilia, agenesia renal unilateral e criptorquidia uni ou bilateral, o que pode sugerir a presença de alterações genéticas específicas, como as mutações do receptor do fator de crescimento do fibroblasto tipo 1 (FGFR1).<sup>22</sup>

### NOTA PRÁTICA

- Investigar meninos que possuem volume testicular inferior a 4 ml com mais de 14 anos;
- *Habitus eunucoides* envolve o setor gonadotrófico da hipófise. O paciente apresenta estatura normal com os membros superiores e inferiores longos em relação ao tórax. A relação do segmento superior com o inferior é menor que 0,9, e a envergadura, maior que a estatura em pelo menos 1 cm, sugerindo atraso no fechamento epifisário secundário a hipogonadismo;<sup>2,3</sup>



- O comprimento peniano menor do que 2 cm ou 2 DP da média para a idade cronológica caracteriza o micropênis. A obesidade em meninos pode inicialmente levar ao falso diagnóstico de micropênis, pois há aumento do coxim gorduroso suprapúbico, sendo mandatório realizar a medida e o exame do pênis corretamente;
- Nenhum teste distingue pacientes com ACCP (que terão evolução espontânea da puberdade) de pacientes com outras causas de puberdade atrasada, particularmente hipogonadismo hipogonadotrópico. Logo, a história completa e o exame físico detalhado devem preceder qualquer exame complementar.

## QUESTIONAMENTOS DO MÉDICO AO PACIENTE

- Há sintomas neurológicos, como cefaleia, distúrbios visuais, anosmia, discinesia, convulsões e deficiência mental, fadiga, poliúria e/ou polidipsia?
- Há uso de drogas como heroína e metadona, que podem alterar a secreção de GnRH?
- Existe história familiar de puberdade atrasada ou ausente?
- Foi neonatal normal e teve boa saúde na infância?
- Ultimamente, tem havido mudança nos hábitos, estresse, peso, dieta ou exercício, ou doença que pode resultar em amenorreia hipotalâmica?

## INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A partir da avaliação clínica do paciente com puberdade atrasada, alguns exames laboratoriais poderão ser úteis para elucidação diagnóstica:

- Dosagens de FSH e de LH basais e sob estímulo com 100 µg de GnRH.
- Dosagem randômica de prolactina.
- Dosagem de estradiol nas meninas.
- Dosagem de testosterona basal e sob estímulo com gonadotropina coriônica humana (hCG) nos meninos (a dosagem sob estímulo deverá ser realizada na presença de níveis gonadotrópicos baixos, criptorquidia ou outros distúrbios testiculares).
- Cariótipo (avaliado a partir do DNA de linfócitos do sangue periférico).
- Avaliação de outras deficiências hormonais (na suspeita de deficiência hipofisária múltipla): TSH e T4 livre, cortisol, GH sob estímulo farmacológico, IGF-1 e proteína carreadora do IGF (IGFBP3).<sup>4</sup>
- Exames gerais (solicitados de acordo com a suspeita clínica de uma determinada doença ou condição sistêmica que esteja atuando como causa secundária de atraso puberal): hemograma, glicemia, ferritina, ureia, creatinina, eletrólitos, função hepática, fosfatase alcalina, urina tipo I, urinocultura, níveis séricos de IgA, anticorpos antiendomísio, antigliadina e antitransglutaminase IgA e IgG, teste do suor etc.

A distinção entre ACCP e hipogonadismo hipogonadotrópico não é simples, uma vez que os níveis gonadotrópicos basais e sob estímulo com GnRH encontram-se baixos em ambas as condições.<sup>4,12</sup> O diagnóstico diferencial pode ser obtido de forma pouco específica com a dosagem de sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), um marcador de adrenarca. Pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico tendem a



apresentar maturação adrenal normal e, portanto, níveis normais de S-DHEA, o que é infrequente nos pacientes com ACCP.<sup>4,15</sup> Em meninos, os níveis basais de inibina B também parecem apresentar alguma utilidade para distinguir as 2 condições, embora mais estudos ainda sejam necessários.<sup>23</sup>

O hipogonadismo hipergonadotrópico é sempre patológico e impõe a realização de cariótipo para investigação das disgenesias gonadais, mesmo na ausência de outros estigmas clínicos com elas relacionados.<sup>4,15</sup>

## EXAMES DE IMAGEM

A radiografia de mão e punho esquerdos (para avaliação da idade óssea) deve ser solicitada em todos os pacientes sob investigação de puberdade atrasada.<sup>15</sup> Outros exames de imagem que se podem fazer necessários são:

- Radiografia simples de crânio (calcificações supra e intrasselares sugerem a presença de um craniofaringioma).
- Ultrassonografia pélvica ou da bolsa escrotal (avaliação das gônadas, da presença ou ausência de útero e da sua integridade e investigação das massas ovarianas ou testiculares identificadas ao exame físico).
- Laparoscopia (pode ser necessária quando as gônadas não são localizadas pelos métodos de imagem não invasivos ou nos casos de disgenesia gonadal com cromossomo Y total ou parcialmente presente, quando se deve proceder com a extirpação gonadal, em virtude do risco de degeneração maligna para gonadoblastoma).
- Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio ou de sela turca (na presença de sintomas neurológicos, de sinais sugestivos de processos expansivos no sistema nervoso central ou se os testes laboratoriais forem compatíveis com transtornos hipotalâmicos ou hipofisários).

Um algoritmo para avaliação de pacientes com puberdade atrasada é proposto na Figura 5.1.

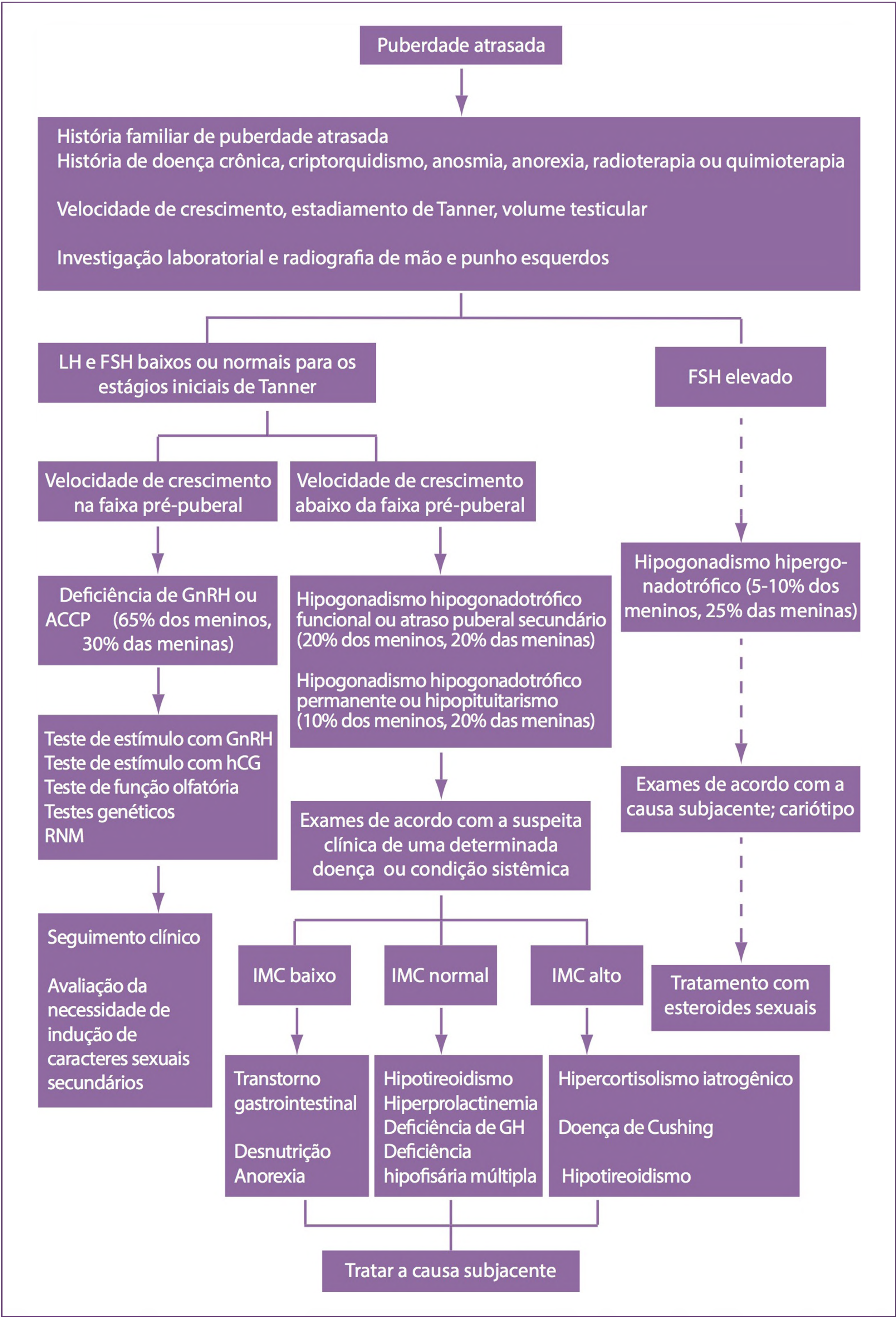
## TRATAMENTO

Após avaliação clínica e investigação com exames complementares, deve-se estabelecer o tratamento da puberdade atrasada com base em sua etiologia. Se uma determinada doença ou condição sistêmica responsável pelo atraso puberal for identificada, o tratamento específico deverá ser direcionado visando à correção do transtorno (reposição de hormônio tireoidiano no hipotireoidismo, utilização de agonista dopaminérgico no tratamento de prolactinoma, excisão de craniofaringioma etc.).<sup>1,15</sup> Excetuando-se alguns poucos casos, o tratamento deve ser restrito a meninos com idade cronológica acima de 14 anos<sup>4,15</sup> e meninas acima de 13 anos<sup>4</sup> que exibam pouco ou nenhum sinal de puberdade e que expressem ansiedade considerável em virtude do atraso.

As metas de curto prazo do tratamento da puberdade atrasada incluem:

- Obtenção de caracteres sexuais secundários apropriados para a idade, a fim de melhorar a ansiedade do paciente sobre a própria aparência em relação aos seus





**FIGURA 5.1** Algoritmo para avaliação de pacientes com puberdade atrasada. ACCP: atraso constitucional do crescimento e da puberdade; IMC: índice de massa corporal; RNM: ressonância nuclear magnética. Adaptado de Palmert MR, Dunkel L.<sup>13</sup>



pares, um problema particular para meninos que necessitam se despir em ambientes públicos, como chuveiros comunitários ou aulas de ginástica, mas que ocorrem em algum grau em ambos os sexos.

- Indução de um pico de crescimento sem que se promova o fechamento prematuro das epífises ósseas. Essa meta requer um seguimento frequente (p. ex., a cada 6 meses) da idade óssea durante o tratamento.

As metas terapêuticas de longo prazo, nos casos de puberdade atrasada secundária à deficiência isolada de GnRH, são:

- Manutenção das concentrações séricas de esteroides sexuais dentro dos valores de referência para adultos.
- Eventualmente, indução da fertilidade, se e quando o paciente desejar.<sup>15</sup>

Em pacientes com ACCP, as opções de tratamento incluem conduta expectante ou terapia de baixa dose com testosterona (em meninos) ou estrógeno (em meninas). A família deve ser orientada sobre o diagnóstico e a evolução, para evitar ansiedade.

A reposição de esteroides sexuais em baixas doses mostrou-se benéfica em meninos e meninas, promovendo o aumento da velocidade de crescimento e da maturação sexual, o que afetou positivamente os aspectos psicossociais, como a autoestima e o bem-estar.<sup>12</sup>

Em meninos, a terapia com testosterona pode ser realizada por diversas vias, e a escolha deve considerar a preferência do paciente. Apesar de conveniente, o uso de gel de testosterona ainda não se encontra largamente aprovado para utilização em menores de 18 anos.<sup>4,15</sup>

A ausência de resposta (ou seja, a indução puberal) após 3 ciclos de testosterona em meninos com suposto ACCP pode sugerir hipogonadismo hipogonadotrópico permanente.<sup>12</sup> As doses iniciais para tratamento do hipogonadismo hipogonadotrópico, em geral, são as mesmas das utilizadas no tratamento do ACCP, mas são aumentadas gradativamente, ao longo de aproximadamente 3 anos, até que as doses de reposição no adulto sejam atingidas.<sup>12,13</sup>

Outra potencial estratégia terapêutica para meninos com ACCP e baixa estatura são os inibidores da aromatase. Esses medicamentos bloqueiam a conversão de andrógenos em estrógenos, os principais hormônios responsáveis pelo fechamento das epífises ósseas. Por isso, já se mostraram capazes de prolongar o crescimento linear e de aumentar a estatura final em meninos. Ainda há carência de informações sobre o melhor momento para iniciar o tratamento, a dose apropriada e a duração da terapia. Além disso, alguns potenciais efeitos colaterais devem ser considerados, como alterações no desenvolvimento do osso trabecular e deformidades nos corpos vertebrais. Mais estudos ainda são necessários antes que os inibidores da aromatase sejam incorporados na prática rotineira.<sup>12</sup>

Alguns esquemas terapêuticos para indução de puberdade no ACCP e no hipogonadismo em meninos encontram-se disponível na Tabela 5.2.



**TABELA 5.2** Medicamentos utilizados para o tratamento do ACCP e do hipogonadismo permanente em meninos

Medicamento e formulação	Tratamento dos meninos doses recomendadas		Efeitos colaterais e cuidados
	ACCP	Hipogonadismo	
<b>TESTOSTERONA</b>			Eritrocitose, ganho de peso, hiperplasia prostática. Altas doses podem promover o fechamento prematuro das epífises. Não deve ser utilizada em meninos com idade óssea inferior a 10 anos.
Enantato, cipionato e propionato de testosterona IM <i>Enantato de testosterona apresenta uma duração de ação mais prolongada do que o propionato de testosterona.</i>	Não recomendadas antes dos 14 anos. Doses iniciais de 50 mg a 100 mg a cada 4 semanas por 3 a 6 meses. Tratamento repetido com incrementos de 25 mg a 50 mg na dose (não exceder 100 mg).	Pode-se iniciar após os 12 anos de idade com 50 mg a cada 4 semanas. Aumentar a dose em 50 mg a cada 6-12 meses. Após atingir 100 mg a 150 mg mensalmente, diminuir o intervalo para 2/2 semanas. Dose de adulto: 200 mg a cada 2 semanas.	Todas as preparações IM: efeitos locais (dor, eritema, reação inflamatória e abscesso estéril). Priapismo pode ocorrer em pacientes com doença falciforme.
Undecanoato de testosterona IM	Sem informações disponíveis.	Dose de adulto: 1.000 mg a cada 10-14 semanas.	
Gel de testosterona <i>Preparações transdérmicas para uso tópico à noite.</i>	Sem informações disponíveis.	Pode-se iniciar quando forem atingidas aproximadamente 50% das doses de adulto com testosterona IM. Doses de adulto: 50 mg a 80 mg diariamente.	Irritação local. Após o uso, evitar o contato de pele com outras pessoas.

Continua



Continuação da Tabela 5.2

<b>INIBIDORES DA AROMATASE</b>			Ainda não aprovados para esta indicação. Após o início da puberdade, podem aumentar a secreção de gonadotropinas e os níveis circulantes de testosterona.
Letrozol VO	2,5 mg diários.	Não recomendado.	Diminuição dos níveis de HDL colesterol, eritrocitose e deformidades vertebrais foram relatadas.
Anastrozol VO	1mg diário.	Não recomendado.	Menos potente que o letrozol.
<b>BOMBA DE INFUSÃO SC PULSÁTIL DE GnRH</b>	Não recomendada rotineiramente.	Iniciar com 5-25 ng/kg/pulso a cada 90 min a 120 min. Aumentar para 25-600 ng/kg/pulso.	Requer maior experiência. É a forma mais fisiológica de reposição.
<b>hCG SC ou IM + FSH recombinante SC</b>	Não recomendados rotineiramente.	hCG: doses de 500 UI a 3.000 UI duas vezes por semana, aumentadas a cada 2 dias. Doses ajustadas de acordo com os níveis séricos de testosterona  FSH recombinante: doses de 75 UI a 225 UI, 2-3 vezes por semana.	hCG: inflamação testicular, podendo induzir apoptose das células germinativas. No início pré-puberal em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico é necessário adicionar o FSH para induzir o crescimento testicular e a espermatogênese. Não há dados sobre efeitos futuros na fertilidade.

VO: via oral, SC: via subcutânea, IM: via intramuscular.  
Adaptado de Palmert MR, Dunkel L.<sup>13</sup>

Os esteroides sintéticos de administração oral se constituem em opções terapêuticas para meninos, como a oxandrolona que, tem como efeito colateral a hepatotoxicidade. As doses diárias devem ser de 0,1 mg/kg (cerca de 1,25-2,5 mg/dia) em pacientes com idade óssea superior a 9 anos.<sup>3</sup>



A indução da puberdade com estrógeno em meninas pode ser realizada pelas vias oral ou transdérmica, inicialmente em doses menores do que as utilizadas em adultos. A princípio, não se deve adicionar um progestógeno até que se observe um desenvolvimento mamário substancial e não apenas limitado à aréola, uma vez que o início precoce do progestógeno pode comprometer o crescimento mamário.<sup>15</sup>

O tratamento com estrógeno deve ser combinado com um progestógeno nas meninas com hipogonadismo hipogonadotrópico permanente e naquelas em uso isolado de estrógeno há mais de 2 anos, visando promover a ciclicidade endometrial.<sup>15</sup> O mesmo deve ocorrer nos casos em que se observa sangramento espontâneo com o uso isolado do estrógeno.<sup>1,4,15</sup>

Alguns esquemas terapêuticos para indução de puberdade no ACCP e no hipogonadismo em meninas encontram-se disponíveis na Tabela 5.3.

IMPORTANTE

É importante ressaltar que, nos casos de hipogonadismo hipogonadotrópico em ambos os sexos, a reposição de esteroides sexuais não é capaz de restabelecer a fertilidade.

A testosterona exógena não induz o crescimento testicular ou a espermatogênese, e o estrógeno exógeno não induz a ovulação. A indução da fertilidade nesses casos requer tratamento com GnRH pulsátil ou gonadotropinas exógenas.<sup>1,4,12</sup>

TABELA 5.3 Medicamentos utilizados para o tratamento do ACCP e do hipogonadismo permanente em meninas

Medicamento e formulação	Tratamento das meninas doses recomendadas		Efeitos colaterais e cuidados
	ACCP	Hipogonadismo	
<i>Estrógenos</i>			
Etinilestradiol <i>Componente das pílulas contraceptivas. Preparações de baixa dose estão disponíveis na Europa.</i>	Dose inicial de 2 µg diariamente. Aumentar após 6-12 meses para 5 µg diariamente.	Dose inicial de 2 µg diariamente. Aumentar a cada 6 a 12 meses para 5 µg, 10 µg e 20 µg diariamente (dose de adulto).	Toxicidade hepática, níveis aumentados de algumas proteínas de ligação plasmáticas. Potencialmente, maior risco de tromboembolismo e hipertensão arterial do que os estrógenos naturais.
17β-estradiol <i>Comprimidos orais.</i>	Dose inicial de 5 µg/kg VO diariamente. Aumentar após 6-12 meses para 10 µg/kg diariamente.	Dose inicial de 5 µg/ kg VO diariamente. Aumentar a cada 6 a 12 meses para 10 µg, 15 µg e 20 µg diariamente. Dose de adulto: 1-2 mg diariamente.	Estrógenos naturais podem ser preferíveis aos estrógenos sintéticos. A via transdérmica pode apresentar vantagens em relação à administração oral.

Continua



Continuação da Tabela 5.3

17β-estradiol <i>Adesivo ou gel transdérmicos de uso diário.</i>	<i>Adesivo:</i> iniciar com 3,1-6,2 µg/24 h (1/8-1/4 de um adesivo de 25 µg/24 h). Aumentar em 3,1-6,2 µg/24 h a cada 6 meses.	<i>Adesivo:</i> iniciar com 3,1-6,2 µg/24 h (1/8-1/4 de um adesivo de 25 µg/24 h). Aumentar em 3,1-6,2 µg/24 h a cada 6 meses. Dose de adulto: 50-100 µg/24 h.	Não há dados disponíveis em pacientes mais jovens sobre equivalência de doses entre o adesivo e o gel
Estrógenos equinos conjugados <i>Comprimidos orais.</i>	Dose inicial de 0,1625 mg diariamente por 6-12 meses e depois titular para 0,325 mg diariamente. Dosagem depende da formulação.	Dose inicial de 0,1625 mg por 6-12 meses. Aumentar a cada 6-12 meses para 0,325 mg, 0,45 mg e 0,625 mg diariamente. Dose habitual de adulto: 0,625 mg.	Estrógenos equinos conjugados não são precursores do estradiol. Seu uso é questionado como uma forma não fisiológica de reposição.
<b>Progestógenos</b>			
<i>Várias opções disponíveis, geralmente por via oral</i>	Geralmente necessários apenas se o tratamento for durar mais do que 12 meses.	5 mg a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona diariamente durante os últimos 7 dias do ciclo menstrual. Alternativa: progesterona micronizada na dose de 100 µg a 200 µg diariamente.	Progesterona adicionada para induzir ciclicidade endometrial após 12-18 meses de terapia estrogênica (mais tardiamente se a dose de estrógeno tiver sido aumentada de forma lenta e gradativa; mais precocemente se ocorrer sangramento espontâneo).
<i>GnRH pulsátil</i>	Não recomendado rotineiramente.	Usado para fertilidade.	Requer maior experiência. É a forma mais fisiológica de reposição.

VO: via oral.  
Adaptado de Palmert MR, Dunkel L.<sup>13</sup>

CONCLUSÃO

- Investigar todos os meninos de 14 anos e meninas de 13 anos sem sinais de puberdade.
- Hipogonadismo primário ou hipergonadotrópico é caracterizado por altos níveis de LH e FSH. É uma condição sempre patológica e impõe a realização de cariótipo para investigação das disgenesias gonadais.



- O hipogonadismo secundário ou hipogonadotrópico e o ACCP são caracterizados por baixas concentrações de LH e FSH e a distinção entre ambos não é simples. Os componentes mais valiosos para diferenciar as 2 condições são a história detalhada, o exame físico minucioso e o seguimento clínico frequente.
- O exame físico deve incluir o estadiamento puberal pela escala de Tanner, aferições seriadas de peso, altura e volume testicular nos meninos. A velocidade de crescimento deve ser calculada a partir de avaliações consecutivas ao longo de, no mínimo, 6 meses.
- Devem estar presentes na avaliação laboratorial inicial: LH e FSH, prolactina, função tireoidiana, estradiol nas meninas e testosterona total e fração livre nos meninos. Exames adicionais devem ser solicitados de acordo com a suspeita clínica e com os resultados dos exames iniciais. Em pacientes selecionados, a dosagem de andrógenos adrenais e o cariótipo são apropriados.
- A radiografia de mão e punho esquerdos para determinação da idade óssea, já na avaliação inicial, fornece informações valiosas sobre a relação entre a idade cronológica e a maturação esquelética. Crianças com ACCP geralmente apresentam idades ósseas de 12 para 13,5 anos, embora possam evoluir para além dessa idade sem evidência de maturação puberal. Outros estudos de imagem que são úteis em pacientes selecionados incluem a ultrassonografia pélvica ou testicular e a RNM de sela turca.
- Se um transtorno específico (doença ou condição sistêmica) pode ser identificado como a causa do atraso puberal, a terapia deve ser direcionada para o respectivo transtorno.
- A reposição de esteroides sexuais por um curto período em pacientes com ACCP pode ser apropriada quando o atraso puberal é grave ou quando as implicações na esfera psicossocial do paciente são proeminentes, não podendo ser solucionadas eficazmente com medidas educativas isoladas. A orientação dos familiares também é importante para evitar angústias.

Apesar de as alterações no início ou na progressão do desenvolvimento puberal serem prevalentes, ainda há uma lacuna de informações a respeito dos eventos deflagradores da puberdade, da existência de métodos de boa acurácia para diferenciar os casos de ACCP daqueles com hipogonadismo hipogonadotrópico e dos melhores esquemas terapêuticos para indução puberal. Dessa forma, ainda são necessários avanços que permitam melhor abordagem da puberdade atrasada, tema tão impactante sobre os aspectos biológicos e psicossociais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbosa M, Kirk J. Puberdade atrasada. In: Bandeira F, Macedo G, Caldas G, Griz L, Faria MS, editores. Endocrinologia e diabetes. São Paulo: MEDSI, 2003. p. 625-37.
2. Styne DM, Grumbach MM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Kronenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS, Larsen PR, editores. Williams Textbook of Endocrinology. 11 ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. p. 969-1166.
3. Biro FM. Normal puberty. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
4. Paulino MCR, Manna TD. Puberdade atrasada. In: Damiani D, Schvartsman BGS, Maluf Jr PT, editores. Endocrinologia na prática pediátrica. 1 ed. Barueri: Manole, 2008. p. 158-79.
5. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. Pediatrics. 2008; 121(3): S208-17.



6. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW, Helke JC, Otto P. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52: 1129-36.
7. Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche - normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev.* 2000; 21(6): 671-96.
8. Tanner JM. Growth at adolescence. 2 ed. Oxford: Blackwell, 1962.
9. Marshall WA, Tanner SM. Variations in the pattern of puberal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45: 13-23.
10. Lee PA. Normal ages of pubertal events among american males and females. *J Adolesc Health Care.* 1980; 1: 26-9.
11. Godoy-Matos AF. Obesidade infanto-juvenil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1992; 36(2): 33-9.
12. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012; 366(5): 443-53.
13. Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012; 366(5 Supl 1).
14. Ghizzoni L, Beccuti G. Normal and abnormal puberty. In: WWW.ENDOTEXT.ORG website, versão de 14/01/2011, South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.
15. Crowley Jr WF, Pitteloud N. Diagnosis and treatment of delayed puberty. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
16. Assumpção CRL. Diagnóstico e manejo das condições clínicas associadas aos transtornos alimentares. In: Nunes MA, Appolinario JC, Galvão AL, Coutinho W, editores. *Transtornos alimentares e obesidade.* 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 196-207.
17. Assumpção CL, Cabral MD. Complicações clínicas da anorexia e bulimia nervosa. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002; 24(Supl III): 29-33.
18. Pralong FP, Crowley Jr WF. Congenital gonadotropin-releasing hormone deficiency (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
19. Wang C, Berman N, Longstreth JA, Chuapoco B, Hull L, Steiner B, Faulkner S, Dudley RE, Swerdloff RS. Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3): 964-9.
20. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, Bouloux PM, Wu FC, Jacobs HS. Kallmann's syndrome: is it always for life? *Clin Endocrinol.* 1999; 50(4): 481-5.
21. Welt CK, Barbieri RL. Etiology, diagnosis, and treatment of primary amenorrhea. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
22. Pitteloud N, Acierno JS, Meysing A, Eliseenkova AV, Ma J, Ibrahimi OA, Metzger DL, Hayes FJ, Dwyer AA, Hughes VA, Yialamas M, Hall JE, Grant E, Mohammadi M, Crowley Jr WF. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(16): 6281-6.
23. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, Rouleau S, Lahlou N. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5225-32.
24. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, et al. Kallmann's syndrome: is it always for life? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:481. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2007; 357: 863.



ALEXANDRE HOHL  
MARCELO FERNANDO RONSONI  
MARIANA COSTA SILVA

## INTRODUÇÃO

A ginecomastia é o excessivo desenvolvimento da glândula mamária masculina, unilateral ou bilateral. Geralmente, apresenta-se como uma massa móvel subareolar, podendo ser dolorosa ou apresentar-se de forma assintomática. É uma condição benigna e comumente autolimitada, porém costuma ocasionar prejuízo psicossocial e diminuição da qualidade de vida dos pacientes afetados.<sup>1-5</sup>

O critério para diagnóstico de ginecomastia varia de acordo com cada autor: alguns consideram patologia um disco glandular maior que 0,5 cm, e outros, maior que 2 cm de diâmetro. Estudos mostram tecido mamário palpável em 60% a 80% dos recém-nascidos de ambos os sexos. Já entre os meninos, durante a puberdade, a prevalência de ginecomastia encontra-se entre 50% e 70%. Nos idosos acima de 70 anos, o aumento de mama pode ser encontrado em torno de 50% dos homens.<sup>5</sup>

## FISIOPATOLOGIA

### IMPORTANTE

O mecanismo patogênico básico da ginecomastia é o desequilíbrio na relação entre estrógenos e andrógenos.

Os estrógenos promovem estímulo do crescimento glandular, enquanto os andrógenos exercem ação inibitória sobre a glândula. Esse desequilíbrio hormonal decorre de uma maior produção ou atividade estrogênica ou de uma diminuição da produção ou da atividade androgênica.<sup>2,5</sup>

Nos homens, a maior parte dos andrógenos é produzida pelos testículos, enquanto o estradiol é derivado da aromatização da testosterona e androstenediona, principalmente nas células de Sertoli. Uma pequena porção dos estrógenos é convertida a partir da testosterona, pela ação da enzima aromatase a nível periférico, sendo o tecido adiposo<sup>3</sup> o maior sítio.



Podemos classificar a ginecomastia, quanto à etiologia, em fisiológica ou associada a outras condições. As causas dessa enfermidade estão listadas na Tabela 6.1.

**TABELA 6.1** Etiologias de ginecomastia

<ul style="list-style-type: none"><li>• Ginecomastia fisiológica<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ginecomastia neonatal</li><li>▪ Ginecomastia puberal</li><li>▪ Ginecomastia senil</li></ul></li><li>• Ginecomastia patológica<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Aumento de estrógenos séricos<ul style="list-style-type: none"><li>○ Estrógenos exógenos</li><li>○ Aumento da produção de estrógenos<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Gônadas: tumores de células de Leydig, tumores de células de Sertoli, tumores de células germinativas, hermafroditismo verdadeiro, insensibilidade androgênica congênita</li><li>▫ Adrenais: tumores adrenocorticais, hiperplasia adrenal congênita</li><li>▫ Tecidos periféricos: obesidade, cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, realimentação após desnutrição, hipertiroidismo, síndrome do excesso de aromatase familiar</li></ul></li><li>○ Produção anormal de hormônio gonadotrófico coriônico (hCG)<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Eutópico: tumores de células germinativas</li><li>▫ Ectópico: tumores de pulmão, fígado, estômago e rim</li></ul></li></ul></li><li>▪ Diminuição da produção de testosterona<ul style="list-style-type: none"><li>○ Falência testicular primária<ul style="list-style-type: none"><li>▫ Congênita/genética: anorquia congênita, síndrome de Klinefelter, defeitos na biossíntese de testosterona</li><li>▫ Adquirida: orquite viral, trauma, castração, doenças neurológicas e granulomatosas (como hanseníase), insuficiência renal</li></ul></li><li>○ Falência testicular secundária (doença hipotalâmica e/ou hipofisária)</li></ul></li></ul></li><li>• Medicamentos</li><li>• Idiopática</li></ul>
---

■ **Ginecomastia fisiológica**

**Neonatal**

Nos primeiros meses de vida, encontramos uma elevação dos estrógenos circulantes no neonato. Esses estrógenos foram produzidos pela unidade materno-feto-placentária e agem sobre a mama do recém-nascido, promovendo o crescimento da mesma. Na maioria dos casos, esse aumento é bilateral. Além da ampliação mamária, também pode ocorrer uma secreção opaca fisiológica, conhecida popularmente como “leite de bruxa”. O desaparecimento da ginecomastia acontece em poucas semanas, mas a mesma pode persistir por períodos mais longos.<sup>6</sup>

**Puberal**

Durante a puberdade, há uma elevação dos níveis de estradiol sérico nos meninos, enquanto os níveis de testosterona sérica não se modificam. Nesse caso, notamos que há



uma diminuição na relação entre testosterona e estradiol, sendo essa a patologia básica do crescimento mamário nessa fase. Normalmente, a ginecomastia puberal começa 1 ano após o início da puberdade, se apresentando de forma assimétrica e bilateralmente. Em alguns casos, está associada a uma dor mamária importante, o que estimula a procura por atendimento médico. O curso natural dessa forma também é a regressão espontânea entre 1 e 2 anos. Alguns adolescentes podem apresentar um aumento volumoso da mama (tecido mamário maior que 4 cm) e persistente, chamado de macromastia persistente puberal. Estudos endócrinos nesses pacientes têm falhado em revelar alguma anormalidade hormonal. Uma vez atingido o estágio de fibrose do tecido mamário, seja na macromastia ou na forma fisiológica, a regressão do volume mamário é muito pequena. Muitas vezes, nesses casos, é necessário fazer uso de terapia medicamentosa ou cirurgia para corrigir a displasia glandular.<sup>7</sup>

Senil

Alguns idosos apresentam um declínio da testosterona sérica total e dos níveis de testosterona livre, associado a uma elevação da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). O avanço da idade também está associado a um aumento da massa gorda e da atividade da aromatase no tecido adiposo. A ginecomastia senil também se apresenta bilateralmente, é indolor e normalmente não há regressão espontânea. Nessa faixa etária, deve-se atentar para a sobreposição de vários medicamentos que possam vir a ser causadores de ginecomastia (Tabela 6.2).<sup>8</sup>

TABELA 6.2 Principais medicamentos associados à ginecomastia	
Hormônios	
Andrógenos, esteroides anabólicos, estrógenos, gonadotrofina coriônica, hormônio de crescimento (GH)	
Antibióticos	
Cetoconazol, ciprofloxacino, etionamida, isoniazida, metronidazol	
Medicamentos cardiovasculares	
Amiodarona, anlodipino, antagonistas do canal de cálcio (verapamil, diltiazem, nifedipino), betabloqueadores, digitálicos, digitoxina, espironolactona, furosemida, inibidores da ECA (captopril, enalapril), metildopa, nitratos, reserpina, tiazídicos	
Inibidores da síntese de andrógenos (medicamentos antiandrogênicos)	
Acetato de ciproterona, cetoconazol, espironolactona, flutamida, finasterida, óleos derivados de plantas com ação antiandrogênica	
Medicamentos antiulcerosos	
Cimetidina, lansoprazol, omeprazol, ranitidina	
Quimioterápicos	
Agentes alquilantes, alcaloides vinca, metotrexato, combinação de quimioterápicos	

Continua

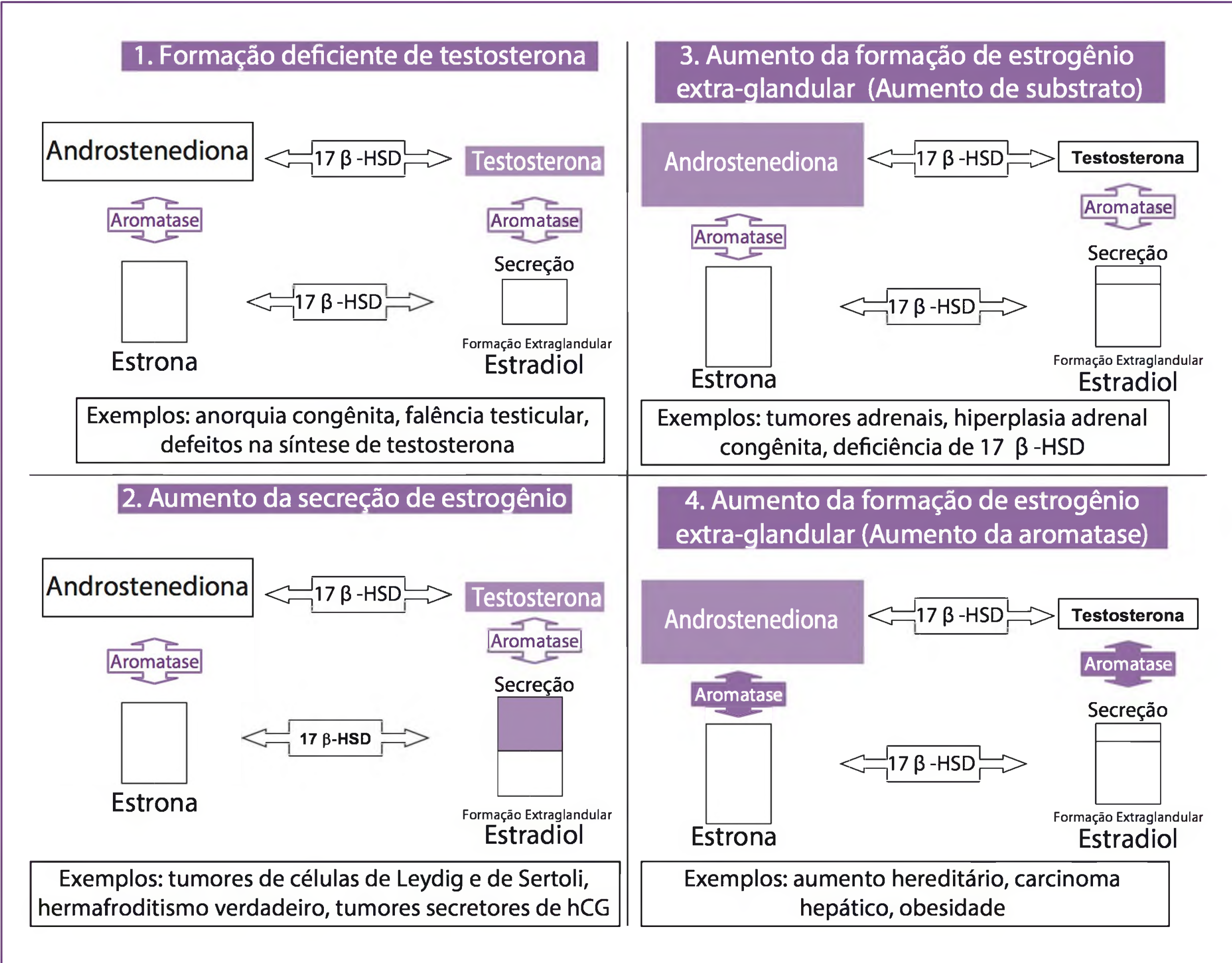


Continuação da Tabela 6.2

Medicamentos psicoativos
Antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetina, venlafaxina, paroxetina), diazepam, fenotiazinas, haloperidol, neurolépticos, olanzapina, pregabalina, risperidona
Medicamentos de abuso
Álcool, anfetaminas, heroína, maconha, metadona
Outros medicamentos
Alopurinol, antirretrovirais, auranofina, clomifeno, domperidona, etretinato, fenitoína, fenofibrato, hipolipemiantes orais (atorvastatina, rosuvastatina), melatonina, metoclopramida, penicilamina, sulindac, teofilina

■ Ginecomastia patológica

Diversas alterações podem promover um desequilíbrio hormonal, levando à formação da ginecomastia. Esses estados patológicos são classificados conforme mostra a Figura 6.1.



\*O componente alterado de cada padrão encontra-se grifado em roxo. \*\*17-β-HSD (hidroxiesteroide desidrogenase); hCG: hormônio gonadotrófico coriônico.

FIGURA 6.1 Padrões anormais da relação entre andrógeno e estrógeno.



Fatores locais também desempenham importante função na fisiopatologia. Sabe-se que alterações nos receptores de androgênios ou de estrogênios, aumento da atividade local da aromatase ou diminuição de sua degradação podem levar ao desenvolvimento de ginecomastia, sem que ocorram alterações nos níveis séricos desses hormônios.<sup>9,10</sup>

Alterações da ação ou da secreção de outros hormônios também podem ocasionar ginecomastia, p. ex.: prolactina, tiroxina, cortisol, gonadotrofina coriônica humana, leptina, GH, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e hormônio luteinizante (LH). A hiperprolactinemia já foi considerada causa primária de ginecomastia, contudo, níveis elevados de prolactina podem ocasionar essa patologia devido a uma inibição da secreção de gonadotrofinas e hipogonadismo secundário, mas não, como se pensava, em virtude da ação direta da prolactina no tecido mamário.<sup>11-13</sup>

■ **Ginecomastia secundária ao uso de medicamentos**

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado o efeito trófico sobre a glândula mamária, decorrente do desequilíbrio hormonal induzido por medicamentos. Os principais medicamentos associados à ginecomastia estão na Tabela 6.2, e seus mecanismos de ação principais estão descritos na Tabela 6.3.<sup>14-15</sup>

<b>TABELA 6.3</b> Mecanismos de ação farmacológica implicados na indução da ginecomastia	
<b>Medicamentos</b>	<b>Mecanismos de ação</b>
Diazepam, digoxina, fenitoína, hCG, clomifeno, esteroides anabólicos, estrógenos conjugados e sintéticos	São metabolizados em estrógenos, possuem atividade estrogênica intrínseca ou estimulam a síntese de estrógenos
Cimetidina, flutamida, isoniazida, cetoconazol, substâncias citotóxicas (busulfan, vincristina, vimblastina), maconha, metotrexato, metronidazol, omeprazol, penicilamina, ranitidina, espironolactona	Exibem atividade antiandrogênica ou inibem a síntese de andrógenos
Domperidona, haloperidol, metoclopramida, fenotiazina	Induzem hiperprolactinemia
Diazepam, fenitoína	Aumentam a concentração de SHBG

hCG: hormônio gonadotrófico coriônico, SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais.

■ **Ginecomastia idiopática**

Na maioria das séries publicadas, 50% ou mais das ginecomastias avaliadas não têm alteração endócrina, doença associada ou uso de medicamento identificável, sendo assim classificadas como ginecomastias idiopáticas.<sup>16</sup>

Disruptores endócrinos ainda não identificados podem estar envolvidos na fisiopatologia dessas. Recentemente, os efeitos deletérios da exposição aos ésteres de ácidos ftálicos (ftalatos) despertaram a atenção da comunidade médica e de agências



reguladoras de todo o mundo. Eles são aditivos plastificantes de resinas de cloreto de polivinila (PVC), poliuretano e resinas celulósicas empregados em produção de fibras sintéticas de roupas ou estofados, brinquedos, cosméticos, aditivos alimentares, embalagens. Os ftalatos de alta massa molecular são considerados teratogênicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos e, ainda, apresentam efeitos antiandrogênicos e associação com feminilização de fetos masculinos, telarca precoce e, possivelmente, ginecomastia.<sup>17-19</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A ginecomastia é comum em homens saudáveis e pode ser identificada, com frequência, em um exame físico de rotina. Homens com ginecomastia estável de longa data não necessitam de novas investigações.

### IMPORTANTE

A presença de dor mamária ou aumento da mesma, de início recente, fora das faixas etárias consideradas fisiológicas, devem conduzir a uma investigação etiológica mais detalhada.

A principal queixa é o aumento concêntrico uni ou bilateral do componente glandular mamário. A ginecomastia pode apresentar-se de forma dolorosa ou indolor. A dor mamária (mastodinia) ocorre em 25% dos casos, e aumento da sensibilidade local é descrita por 40% dos pacientes. A ginecomastia crônica é geralmente assintomática.<sup>5</sup>

Secreção mamilar, massa fixa ou massa excêntrica à palpação não são comuns na ginecomastia fisiológica e requerem uma investigação mais apurada.<sup>12</sup>

### Investigação clínica

O roteiro clínico de avaliação do paciente com ginecomastia deve incluir anamnese e exame físico completos. Algumas características importantes a serem abordadas estão listadas abaixo:<sup>20</sup>

- Anamnese
  - Idade de início
  - Velocidade de progressão
  - Presença de dor
  - História de uso de medicamentos
  - Profissão
  - História familiar
  - Sintomas de disfunção sexual
  - Prejuízo psicossocial
- Exame físico
  - Peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, envergadura e medidas dos segmentos corpóreos
  - Estádio puberal
  - *Habitus* (marfanoide, eunucoide)
  - Estigmas de doença hepática crônica



- Sinais de hipertireoidismo
- Avaliação das mamas: tamanho da glândula mamária, assimetria, contorno, presença de massas, existência de descarga papilar (espontânea e à expressão) – deve-se diferenciar de lipomastia
- Avaliação gonádica: tamanho testicular, assimetria, consistência, presença de massas palpáveis

Investigação laboratorial

A avaliação laboratorial deve incluir a dosagem dos níveis hormonais séricos de testosterona total, estradiol, LH, hormônio estimulador da tireoide (TSH) e tiroxina livre (T4L), hCG e prolactina.<sup>1,20</sup>

Exames de imagem

Exames de imagem devem ser ponderados conforme cada caso. Ultrassonografia de mamas e mamografia são utilizadas para mensurar o componente glandular e realizar diagnóstico diferencial com outros aumentos na região de mamas (p. ex.: lipomastia). Podem ser úteis as avaliações com ultrassonografia testicular, tomografia computadorizada de adrenal e tomografia computadorizada de hipófise. O fluxograma da investigação diagnóstica da ginecomastia está ilustrado na Figura 6.2.<sup>3,20</sup>

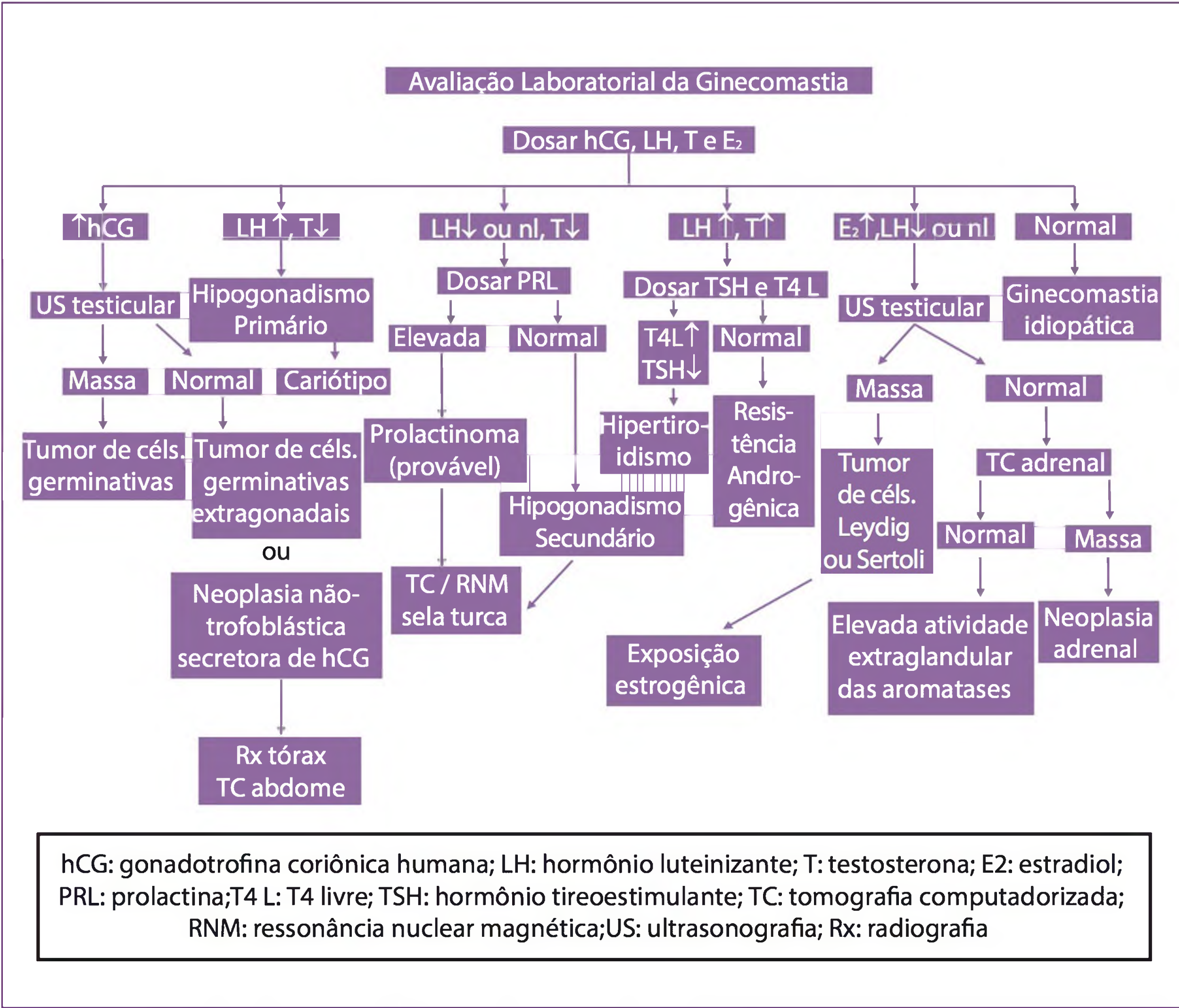


FIGURA 6.2 Investigação diagnóstica da ginecomastia.



## ■ Outras investigações

Outras investigações endocrinológicas e/ou exames de imagens são necessários nas seguintes situações:<sup>3</sup>

- Ginecomastia em meninos pré-púberes.
- Macroginecomastia puberal.
- Ginecomastia progressiva em qualquer idade.
- Ginecomastia assimétrica (exceto para ginecomastia neonatal e puberal).
- Suspeita de malignidade em mama, testículos ou outro sítio.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial deve ser feito em caso de lipomas, neurofibromas, carcinoma de mama e obesidade (lipomastia). Lipomas, neurofibromas e carcinoma de mama geralmente são unilaterais, pouco dolorosos e excêntricos, enquanto a ginecomastia caracteristicamente começa em área subareolar e aumenta concentricamente. Em muitos casos, é difícil estabelecer uma diferenciação entre ginecomastia e lipomastia. A palpação deve ser feita com o paciente em posição supina, e caso o tecido mamário seja sentido com a ponta dos dedos, trata-se de ginecomastia, mas se não for palpável, refere-se à lipomastia. A verdadeira ginecomastia também pode ser diferenciada da lipomastia por meio de mamografia ou ultrassonografia das mamas.<sup>1,3,20</sup>

## ■ TRATAMENTO

Pelo seu caráter benigno e autolimitado, a maioria dos casos de ginecomastia não requer tratamento, apenas observação clínica.

### ■ IMPORTANTE

Dor importante e constrangimento social indicam a necessidade de terapia específica, devendo o tratamento ser direcionado conforme os objetivos do paciente.<sup>21,22</sup>

O tratamento da causa de base ou, se possível, a suspensão do medicamento causador de ginecomastia irão proporcionar regressão do tecido mamário e do desconforto, ao menos, parcialmente. Há melhor resposta quando o tratamento é aplicado nos casos de início recente, dentro dos primeiros 6 meses de surgimento. Se o tempo de evolução for maior que 1 ano, dificilmente haverá regressão completa, devido à progressão para tecido fibroso.<sup>22,23</sup>

Como opções de tratamento medicamentoso, existem disponíveis substâncias androgênicas e antiestrogênicas, representadas pelos bloqueadores do receptor de estrógeno e pelos inibidores da aromatase (Tabela 6.4).



**TABELA 6.4** Tratamento clínico da ginecomastia

- **Substâncias antiestrogênicas**
  - **Bloqueadores dos receptores de estrógeno**
    - **Tamoxifeno:** 10-20 mg, 2 vezes/dia, VO (total de 20-40 mg/dia)
    - **Raloxifeno:** 60 mg, 1 vez/dia, VO
    - **Clomifeno:** 50-100 mg, 1 vez/dia, VO (total de 50-100 mg/dia)
  - **Inibidores da aromatase**
    - **Anastrozole:** 1 mg, 1 vez/dia, VO
    - **Letrozol:** 2,5 mg, 1 vez/dia, VO
    - **Exemestano:** 25 mg, 1 vez/dia, VO
- **Substâncias androgênicas**
  - **Di-hidrotestosterona:** 125-375 mg, 1 vez/dia, tópico em gel (comercializado por importação)
- **Substâncias antiandrogênicas**
  - **Danazol:** 100-300 mg, 2 vezes/dia, VO (total de 100-600 mg/dia)

VO: via oral.

O uso de testosterona pode apresentar resultados benéficos em casos de hipogonadismo de curta duração, anorquia e orquite viral. Contudo, em muitos casos, como na síndrome de Klinefelter, ela apresenta efeitos inconsistentes e pode até piorar a ginecomastia, por ser aromatizada em estradiol. A di-hidrotestosterona apresenta melhores resultados por não ser aromatizada.<sup>24</sup>

Os bloqueadores do receptor de estrógeno (tamoxifeno e raloxifeno) têm seu uso crescente, principalmente na ginecomastia puberal grave e dolorosa, com bons resultados demonstrados em diversos trabalhos. Os inibidores da aromatase (anastrozol) têm se mostrado eficientes, porém com menos estudos de avaliação.<sup>22,25</sup>

Nos casos de ginecomastia decorrentes de terapia antiandrogênica para câncer de próstata, o tratamento mais efetivo parece ser a prevenção do seu desenvolvimento pela irradiação das mamas (efetividade acima de 90%). Nesses pacientes, caso opte-se pelo tratamento medicamentoso, o tamoxifeno parece ser melhor que o anastrozol, e a administração diária de tamoxifeno parece ser mais adequada que a semanal.<sup>25,26</sup>

**IMPORTANTE**

O tratamento cirúrgico (mamoplastia) deve ser considerado por motivos estéticos em pacientes com ginecomastia crônica (predomínio de tecido fibrótico) e naqueles que não responderam à terapia medicamentosa. A mamoplastia é bastante empregada atualmente, entretanto, necessita de um cirurgião experiente para se obter resultados estéticos satisfatórios.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Derkacz M, Chmiel-Perzyńska I, Nowakowski A. Gynecomastia: A difficult diagnostic problem. *Polish Journal of Endocrinology*. 2011 April; 62(2): 190-203.
2. Anderson MS, Broggi E, Biller BM. Occult Leydig cell tumor in a patient with gynecomastia. *Endocr Pract*. 2001 Jul-Aug; 7(4): 267-71.
3. Arca MJ, Caniano DA. Breast disorders in the adolescent patient. *Adolesc Med Clin*. 2004 Oct; 15(3): 473-85.
4. Bowers SP, Pearlman NW, McIntyre Jr RC et al. Cost-effective management of gynecomastia. *Am J Surg*. 1998; 176: 638-4.
5. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1993 Feb 18; 328(7): 490-5.
6. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Jun; 6(2): 315-24.
7. Calzada L, Torres-Colleja J, Martinez JM et al. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sciences*. 2001; (69): 1465-9.
8. English III JC, Middleton C, Patterson JW et al. Cancer of the male breast. *International Journal of Dermatology*. 2000; 39: 881-6.
9. Ensaf F, Edelbauer M, Wechselberger G. Unilateral gynecomastia in a prepubertal boy. *Eur J Pediatr*. 2012 Jan; 171(1): 197.
10. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15; 137(8): 678-87.
11. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. St Louis: W.B. Saunders, 2003. p. 741-6.
12. Handschin AE, Bietry D, Husler R et al. Surgical Management of Gynecomastia – a 10-year Analysis. *World J Surg*. 2008 Nov; 32: 38-44.
13. HersHKovitz E, Leiberman E. Gynecomastia: A review. *Endocrinologist*. 2002; 12(4): 321-32.
14. Johnson RE, Kermott CA, Murad MH. Gynecomastia: Evaluation and current treatment options. *Therap Clin Risk Manag*. 2011 Mar 7; 145-8.
15. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia: A critical review. *Andrologia*. 2011 Nov; 1: 1-6.
16. Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J et al. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia. *J Pediatr*. 2004 Jul; 145(1): 71-6.
17. Matsumoto M, Mutsuko KH, Makoto E. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: A review of recent studies on reproduction. *Reg Tox Pharmac*. 2008 Sep; 50: 37-49.
18. Neu B, Sautter V, Momm F et al. Radiotherapy for prevention and therapy of gynecomastia due to antiandrogen treatment in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2011 Dec; 187(12): 771-7.
19. Plourde PV et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9): 4428-33.
20. Rahmani S, Turton P, Shaaban A et al. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia investigation algorithm. *Breast J*. 2011 May-Jun; 17(3): 246-55.
21. Sasano H, Kimura M, Shizawa S et al. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: An immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(8): 3063-7.
22. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008 Oct; 108(2): 177-84.
23. Swerdloff RS, Jason NG, Palomeno GE. Gynecomastia: Etiology, diagnosis, and treatment. *Endotext.com*. [acesso em 1Mar 2004]. Available from: <http://www.endotext.com/male/male14/maleframe14.htm>.
24. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg*. 2000 Jan; 66(1): 38-40.



25. Yen TH, Lin-Tan DT, Lin JL. Food safety involving ingestion of foods and beverages prepared with phthalate-plasticizer-containing clouding agents. *J Formos Med Assoc.* 2011 Nov; 110(11): 671-84.
26. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Dec; 35(12): 845-54.



# Anorexia nervosa, bulimia e seus efeitos no sistema reprodutivo

7

ISABELA BUSSADE  
WALMIR COUTINHO

## INTRODUÇÃO

Os transtornos alimentares são condições clínicas caracterizadas por alterações patológicas do comportamento alimentar. Na seção dedicada aos transtornos alimentares da DSM- IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4<sup>th</sup> Edition*) estão listadas 2 categorias diagnósticas principais: a Anorexia Nervosa (AN) e a Bulimia Nervosa (BN). Além da AN e da BN, um terceiro tipo de transtorno alimentar tem sido proposto, sob a denominação de Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), tradução da nomenclatura de língua inglesa de *Binge Eating Disorder*.

- **Critérios diagnósticos da DSM-IV para Anorexia Nervosa:**

- Recusa em manter o peso corporal acima do peso mínimo considerado normal para a idade e altura (perda de peso conduzindo a manutenção de peso corporal menor que 85% do esperado, ou falha em atingir um ganho de peso durante o período de crescimento, conduzindo a um peso corporal menor que 85% do esperado).
- Medo intenso de ganhar peso o tornar-se gordo mesmo estando abaixo do peso.
- Distúrbio na forma com a qual o indivíduo vivencia o seu peso ou forma corporal, não dando importância ao peso e a forma em uma autoavaliação ou negando a seriedade do baixo peso atual.
- Nas mulheres após a menarca, amenorreia, isto é, ausência de, no mínimo, 3 ciclos menstruais consecutivos quando deveriam ocorrer

Deve-se especificar os tipos:

- **Restritivo:** durante o episódio de AN, o indivíduo não se envolve em episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamento purgativo (isto é: vômitos autoinduzidos ou uso inadequado de laxativos, diuréticos ou enemas).
- **Purgativo:** durante o episódio de AN, o indivíduo envolve-se em episódios recorrentes de compulsão alimentar ou comportamento purgativo (isto é: vômitos autoinduzidos ou uso abusivo de laxativos, diuréticos ou enemas).



- **Critérios diagnósticos da DSM-IV para Bulimia Nervosa:**

- Episódios recorrentes de compulsão alimentar, caracterizados por:
  - Comer em um período restrito de tempo (p. ex.: 2 horas) uma quantidade de comida considerada definitivamente maior do que a maioria das pessoas comeria em intervalo de tempo semelhante e nas mesmas circunstâncias.
  - Uma sensação de perda de controle sobre a ingestão alimentar durante o episódio.
- Comportamentos compensatórios inadequados e recorrentes com a intenção de evitar o ganho de peso, tais como: vômitos autoinduzidos, uso inadequado de laxantes, diuréticos, enemas ou outras medicações, jejuns ou exercícios físicos.
- Os episódios de comer compulsivo e os comportamentos compensatórios inadequados ocorreram, ao menos 2 vezes, em média, por semana, nos últimos 3 meses.
- A autoavaliação está exageradamente associada à forma ou peso corporal.
- O quadro não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.

Ocorre nos tipos:

- **Purgativo:** durante o episódio corrente de BN, a pessoa envolve-se em episódios recorrentes de vômitos autoinduzidos ou uso abusivo de laxativos, diuréticos ou enemas.
- **Não purgativo:** durante o episódio corrente de BN, a pessoa utiliza outros comportamentos compensatórios inapropriados tais como: jejuns ou exercícios abusivos, mas não utilizou regularmente vômitos autoinduzidos ou uso abusivo de laxativos, diuréticos ou enemas.

Considerando-se mulheres na idade reprodutiva, os transtornos alimentares são mais prevalentes do que se supõe, sendo a AN prevalente na ordem de 0,3%, mais frequente em adolescentes, enquanto a BN tem prevalência de 0,5% a 1,5%, mais concentrada em adultos jovens, no auge da idade reprodutiva.<sup>1</sup> Considerando-se transtornos alimentares subclínicos ou não especificados, sua ocorrência é provavelmente maior, mas sua prevalência não é particularmente definida.<sup>2</sup>

## ■ ANOREXIA NERVOSA

### ■ Aspectos históricos

Muito embora existam relatos desde a antiguidade, somente no século 19 o conceito de inanição autoimposta foi diretamente associado, na literatura médica, a alguma perturbação mental subjacente. Os médicos William Gull, de Londres (1868) e Charles Lasègue, de Paris (1873), apresentaram quase que simultaneamente relatos de mulheres jovens cujo quadro clínico era caracterizado por emagrecimento progressivo, amenorreia, constipação, perda do apetite, redução dos sinais vitais e graves perturbações psicológicas.

Podemos ressaltar 3 conjuntos de critérios fundamentais para o diagnóstico de AN presentes nas diversas classificações atuais: (1) preocupação intensa com a forma e o peso; (2) comportamentos dirigidos à inexorável busca da magreza e (3) as consequências físicas decorrentes desse comportamento, como emagrecimento progressivo, alterações na função endócrina e outras anormalidades nutricionais.



## ■ Epidemiologia

A AN ocorre predominantemente em mulheres jovens, somente 5% a 10% dos pacientes são do sexo masculino. A incidência de AN é atualmente da ordem de 8 indivíduos por 100 mil/ano, e a taxa de prevalência, na ordem de 0,3% em mulheres jovens.<sup>1</sup> Evidências sugerem que fatores psicossociais desempenham importante papel na distribuição dos transtornos alimentares, tendo em vista a maior ocorrência desses distúrbios em países ocidentais industrializados. A influência da “cultura do corpo” e da pressão para a magreza que as mulheres sofrem nas sociedades ocidentais parece estar associada ao desencadeamento de comportamentos anoréticos; dessa forma, determinadas profissões se encontram em risco aumentado para o desenvolvimento do transtorno, como modelos e bailarinas.<sup>3</sup>

## ■ Etiologia

O modelo etiológico mais aceito atualmente para explicar a gênese e a manutenção dos transtornos alimentares é o modelo multifatorial. Ele se baseia na hipótese de que vários fatores – biológicos, psicológicos e sociais – estejam associados ao desenvolvimento e à manutenção dos transtornos alimentares.

A neurotransmissão tem sido investigada pela sua relação com a determinação do comportamento alimentar, mas o estado de inanição, presente na maioria dos casos de AN, pode ser o responsável por várias alterações no metabolismo dos neurotransmissores, o que dificulta a pesquisa na área.<sup>4</sup>

Uma alteração no metabolismo da serotonina cerebral (hiperatividade) é uma das hipóteses para a etiologia da AN, podendo funcionar como marcador biológico das alterações psiquiátricas observadas em associação. Da mesma forma, o envolvimento do sistema serotoninérgico poderia explicar outras manifestações características da patologia, como as alterações do apetite apresentadas pelas pacientes.

A suscetibilidade genética para AN e BN tem sido investigada em vários estudos de associação que avaliam gens candidatos, como fator neurotrófico derivado cerebral, receptor neurotrófico de tirosino quinase tipo 2 e 3, serotonina, leptina e hipocretinas.<sup>5</sup>

## ■ Quadro clínico

O desenvolvimento desta condição clínica se inicia de forma típica em mulheres jovens, geralmente na infância ou na adolescência. O início é marcado por uma restrição dietética progressiva com a eliminação de alimentos considerados “engordantes” como os carboidratos. O medo de engordar é uma característica central da síndrome anorética, servindo, muitas vezes, como um diferencial para outros tipos de anorexia secundários às doenças clínicas ou psiquiátricas. De forma gradativa, as pacientes passam a viver exclusivamente em função da dieta, da comida, do peso e da forma corporal. O curso da doença é caracterizado por perda de peso progressiva e continuada. A alteração da imagem corporal faz com que a pessoa se sinta acima do peso, apesar de sua magreza evidente.<sup>6</sup>

Existem 2 tipos de apresentação clínica da doença. O primeiro é constituído pelo grupo de pacientes que somente empregam comportamentos restritivos associados à dieta, sendo chamado de anorexia nervosa do tipo restritivo. Outro grupo de pacientes anoréticas compõe a categoria denominada de anorexia nervosa do tipo purgativo. Nesta forma da doença, ocorrem episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos, como os vômitos autoinduzidos, além do abuso de laxativos e diuréticos.<sup>7</sup>



O comprometimento físico progressivo secundário ao estado de desnutrição crônica ocasiona várias manifestações clínicas que complicam a evolução da AN. A gravidade da desnutrição pode ser avaliada pelo índice de massa corporal (IMC = peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado; cuja faixa normal para adultos é de 20 a 25). Segundo os critérios diagnósticos atuais (DSM-IV, ou a Classificação Internacional de Doenças 10ª Edição), podemos considerar que um IMC igual ou abaixo de 17,5 é um dos critérios para o diagnóstico de AN.

No início, alguns sinais mais leves de desnutrição são observáveis: crescimento de lanugo, queda de cabelos, alopecia e ceratose folicular. A perda de peso, quando se inicia, deve-se à perda de gordura. Entretanto, logo a seguir, o organismo dá início à gliconeogênese e ao catabolismo proteico. Esses processos conduzem a depleção proteica, perda de água do espaço intracelular, alterações no balanço eletrolítico e complicações metabólicas. Alcalose metabólica, hipocloremia, hiponatremia e hipocalemia são as alterações eletrolíticas mais frequentemente observáveis na AN e estão associadas às queixas de cansaço e à fraqueza muscular. A desidratação e a hipocalemia, comuns nas pacientes anoréxicas particularmente no tipo purgativo, podem conduzir à lesão tubular renal. Hipotensão arterial, bradicardia e arritmias cardíacas podem complicar as alterações hidroeletrolíticas existentes. A anemia, quando presente, é geralmente do tipo normocítica normocrômica, associada ou não à leucopenia.<sup>8</sup>

Várias alterações endócrinas estão presentes, a começar pelas alterações no eixo gonadal responsável pela amenorreia, manifestação típica desse quadro. As alterações nos hormônios tireoidianos podem conduzir ao hipotireoidismo clínico. A osteoporose e a infertilidade encontram-se entre as mais sérias consequências da AN. Os baixos níveis de gonadotrofinas, estrógeno e a elevação do cortisol estão implicados na sua patogênese.<sup>8</sup>

### ■ Diagnóstico diferencial

Várias condições clínicas podem cursar com anorexia e emagrecimento, como doenças do trato gastrointestinal, endocrinopatias, neoplasias ocultas e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). No entanto, quando a causa da anorexia e do emagrecimento é uma doença clínica, não existem as alterações da imagem corporal e o medo mórbido em relação ao ganho ponderal.

### ■ Tratamento

Devido a sua complexa etiologia multifatorial, a AN é considerada (assim como todos os transtornos alimentares) uma condição de difícil tratamento. A integração das abordagens médica, psicológica e nutricional é a base da terapêutica. O psiquiatra, o clínico geral ou o endocrinologista, o psicólogo e o nutricionista devem trabalhar de forma integrada no tratamento da AN.

Algumas metas devem nortear tanto o tratamento ambulatorial quanto o hospitalar.

### IMPORTANTE

Os programas de tratamento devem estabelecer um peso mínimo proposto e uma velocidade controlada de ganho de peso para que as pacientes possam desenvolver o controle sobre os seus próprios hábitos alimentares.



O “contrato” sobre o peso saudável mínimo é, talvez, uma das partes mais delicadas do tratamento, mas deve ser estabelecido de início entre a paciente e a equipe terapêutica.

O uso de medicamentos não é o objetivo principal do tratamento, mas, na maioria das vezes, é essencial. Os medicamentos de suporte clínico, como reposição hidroeletrolítica oral, sulfato ferroso, cálcio e vitamina D, devem ser avaliados individualmente. Apesar de não existir um agente farmacológico específico para a AN, vários medicamentos têm-se mostrado úteis no tratamento dessa condição. O uso de antidepressivos é recomendável em pacientes que desenvolvem um quadro depressivo associado. A utilização dessas substâncias em pacientes com AN deve ser cautelosa, tendo em vista as frequentes anormalidades clínicas associadas. As pacientes com o tipo purgativo do transtorno podem se favorecer com a utilização de agentes antidepressivos do tipo inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina 20 mg a 80 mg, paroxetina 10 mg a 40 mg e sertralina 50 mg a 150 mg, em um período de 6 a 12 meses. No caso de um transtorno de ansiedade associado, o uso de agentes ansiolíticos do tipo benzodiazepínicos, como alprazolam, clonazepam e bromazepam, pode ser recomendável.<sup>9</sup>

## ■ BULIMIA NERVOSA

### ● Aspectos históricos

Russel, em 1979, fez a descrição conceitual da síndrome bulímica como a conhecemos atualmente. Na descrição do quadro, destacavam-se 3 aspectos básicos: (1) impulso forte e intratável para a comida, (2) medo de se sentir empanzinado com os alimentos expresso por meio dos vômitos, abuso de agentes purgativos ou ambos, (3) medo mórbido de ficar gordo(a). Nas classificações psiquiátricas, a bulimia emergiu como uma entidade diagnóstica distinta em 1980, com a publicação da 3ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-III).

### ● Epidemiologia

O transtorno é tipicamente encontrado em mulheres jovens, sendo a prevalência da BN na ordem de 0,5% a 1,5%. A BN é rara em homens, e a sua ocorrência é de aproximadamente 1/10 daquela observada nas mulheres. A sua incidência em serviços de atenção primária é em torno de 11,4 por 100 mil habitantes por ano. Determinadas populações, como manequins, dançarinos, atletas e outras profissões, evidenciam risco aumentado para o desenvolvimento de BN.<sup>1</sup>

### ● Etiologia

Anormalidades em vários sistemas neurotransmissores foram descritas na BN. A ocorrência de níveis diminuídos do neuropeptídeo Y (NYY) e da colecistoquinina (CCK) em pacientes bulímicas pode estar relacionada com a capacidade dos bulímicos em comerem uma grande quantidade de alimentos em um curto intervalo de tempo, em consequência de um baixo limiar de saciedade.

A diminuição da atividade serotoninérgica central poderia ser um fator predisponente para o desenvolvimento da BN e também para os episódios de compulsão alimentar. Assim, a redução da atividade serotoninérgica central contribuiria para uma resposta diminuída aos estímulos de saciedade. A deficiência de serotonina seria a responsável pelo comportamento denominado *carbohydrate craving* ou ânsia por carboidratos, já que



esses compostos facilitam a entrada no cérebro de precursores da síntese de serotonina. Os estudos utilizando compostos que agem no sistema serotoninérgico, como os antidepressivos ISRS no tratamento da BN, corroboram a hipótese de que a redução na frequência de episódios bulímicos observada com os ISRS funciona como mais uma evidência indireta da ação que o sistema serotoninérgico desempenha na fisiopatologia da BN.<sup>10</sup>

### ■ Quadro clínico

O quadro clínico e/ou exame físico podem não ser suficientes para o diagnóstico de BN, sendo a característica principal do transtorno o episódio de compulsão alimentar, seguido de métodos purgativos. Seu diagnóstico não leva em conta o IMC e inclui um aspecto comportamental que se baseia em comer uma quantidade de comida considerada exagerada se comparada ao que uma pessoa comeria nas mesmas condições.

### IMPORTANTE

A compulsão alimentar também tem um componente subjetivo, que é a sensação incômoda que o paciente tem durante o episódio de total falta de controle sobre o seu próprio comportamento. Esses episódios tendem a ocorrer em isolamento, na maioria das vezes, e são acompanhados de sentimentos de arrependimento, culpa e desejos de autopunição.

A quantidade de calorias ingerida por episódio pode variar enormemente, muito embora, em média, oscilem entre 2 mil a 5 mil calorias.

O vômito autoinduzido ocorre em cerca de 90% dos casos. O efeito imediato provocado pelo vômito é o alívio do desconforto físico secundário à hiperalimentação, além da redução do medo de ganhar peso. A sua frequência é variável, podendo ser de 1 até 10 ou mais episódios por dia, nos casos mais graves.

Outros mecanismos utilizados pelas bulímicas para controle do peso após uma ingestão exagerada são: uso inadequado (sem prescrição médica) de medicamentos do tipo laxativos, diuréticos, hormônios tireoidianos, agentes anorexígenos e enemas. Manobras como jejuns prolongados, exercícios físicos exagerados são também formas de controle do peso, mas geralmente geram menos complicações clínicas do que as técnicas purgativas já descritas. Na BN a paciente mantém preocupação excessiva com a forma e o peso corporal.<sup>11</sup>

### Complicações clínicas

Diferente da AN, as pacientes com BN podem apresentar IMC baixo, normal ou elevado. As consequências metabólicas podem ser secundárias a IMC fora das faixas recomendadas, episódios de compulsão alimentar ou das práticas compensatórias utilizadas.

Algumas vezes, é por meio das complicações médicas do quadro que se faz o diagnóstico de BN. O alargamento bilateral das glândulas parótidas, a erosão no dorso das mãos (associados à indução do vômito), as cáries ou abrasões do esmalte dentário aparecem em pacientes com alta frequência de vômitos e auxiliam o reconhecimento de um caso de BN.

A maioria dos comportamentos bulímicos, como os vômitos e o abuso de diuréticos e laxativos, conduz à desidratação e à alcalose metabólica subsequente. Aproximadamente



50% das pacientes apresentam anormalidades hidroeletrolíticas, sendo a alcalose metabólica, a hipocloremia e a hipopotassemia as mais observadas. Hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia encontram-se também descritas. Eventualmente, a acidose metabólica pode ocorrer em pacientes que fazem uso abusivo de laxativos. É comum a presença de sintomas gastrointestinais, como esofagite, gastrite e úlcera gástrica, além da ruptura do estômago, nos casos mais graves. As pacientes podem queixar-se de sintomas associados a episódios de hipoglicemia ocasionais.<sup>12</sup>

Assim como na AN, parece haver ocorrência aumentada de transtornos do humor e transtornos de ansiedade em pacientes com BN. Muitos estudos têm sugerido associação positiva entre a presença de sintomas bulímicos e o surgimento de sintomas depressivos. O abuso de álcool e psicoestimulantes são descritos, mas também podemos encontrar o abuso múltiplo de substâncias que, por via indireta, pode impactar na fertilidade das pacientes.

O diagnóstico diferencial com AN do tipo purgativo é estabelecido, pois na BN a paciente não apresenta um emagrecimento tão intenso nem as alterações graves da imagem corporal evidenciadas na AN.

## ■ Tratamento

O tratamento da BN deve ser conduzido por uma equipe multiprofissional. A necessidade de internação hospitalar nos casos de BN está relacionada com a presença de complicações médico-psiquiátricas. O abuso de laxativos, o abuso de álcool e outras drogas, o risco de suicídio e a gravidade de certos comportamentos decorrentes dos transtornos de personalidade podem necessitar de intervenção hospitalar. Na maioria das vezes, entretanto, o tratamento da BN é extra-hospitalar, devendo-se tentar um período inicial de abordagens como a psicoterapia cognitivo-comportamental, o aconselhamento nutricional e o uso de psicofármacos, que podem conduzir à melhora das pacientes.

Os ISRS são as drogas de primeira linha do tratamento dos sintomas bulímicos, notadamente o cloridrato de fluoxetina na dose de 20 mg a 80 mg durante 6 a 12 meses. No entanto, observações mais recentes sugerem que o efeito da fluoxetina em controlar os episódios de comer compulsivo pode ser tempo-limitado, ou seja, tende a diminuir com o tempo, sendo frequentes as recaídas, apesar da manutenção das doses.<sup>13</sup>

Como na AN, devemos levar em consideração algumas características clínicas da paciente bulímica quando prescrevermos um antidepressivo. Se a paciente apresentar baixo peso, o uso de psicofármacos deve ser acompanhado de perto, em função de uma possível resposta aumentada. Em pacientes com vômitos muito frequentes, pode haver desequilíbrio hidroeletrolítico (p. ex., hipocalcemia), o que aumentaria a cardiotoxicidade de certas drogas. O efeito de perda de peso e diarreia eventualmente experimentados por alguns pacientes que usam ISRS podem atuar como agentes complicadores nesses casos. A ocorrência de toxicidade serotoninérgica deve ser também considerada, uma vez que leva à amplificação dos efeitos serotoninérgicos centrais e à bradicardia.

## ■ TRANSTORNOS ALIMENTARES E INFERTILIDADE

Ao assumirmos que as alterações endocrinometabólicas presentes nos transtornos alimentares, notadamente na AN, têm primordialmente a função protetora durante os períodos prolongados de baixa oferta de macro e micronutrientes, compreendemos



que a amenorreia secundária, usada como critério diagnóstico da AN, reflete a adaptação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal ao período de restrição calórica sustentada.

Mulheres com AN apresentam hipoestrogenismo secundário a disfunção hipotalâmica. O distúrbio de secreção de hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) leva a alteração na pulsatilidade das gonadotrofinas e consequente estímulo ovariano insuficiente para ovulação, que se acompanha de diminuição na produção de estradiol. Também ocorre perda do *feedback* positivo em que baixos níveis de estrógeno estimulariam a secreção de gonadotrofinas. Associada ao quadro existe, em menores proporções, diminuição da aromatização de andrógenos em estrógenos no tecido adiposo (secundária à diminuição deste).

A diminuição da ingesta calórica altera a pulsatilidade do GnRH, o que leva a uma resposta secretória subnormal de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). Especificamente existem aumento na relação FSH/LH e diminuição da amplitude dos pulsos de LH.<sup>14</sup> Também são descritas diferenças qualitativas no padrão de glicosilação das gonadotrofinas na AN, o que pode ter impacto em sua atividade biológica. Essas alterações hormonais resultam em uma fase folicular prolongada associada a uma fase lútea insuficiente, estando a restrição calórica associada à diminuição na pulsatilidade do LH e ao comprometimento da ovulação.<sup>15</sup> A infertilidade resulta tanto do distúrbio anovulatório quanto da restrição autoimposta à atividade sexual, comum nestas pacientes.

A amenorreia presente na fase ativa da doença pode ser interpretada como um mecanismo adaptativo no sentido de prevenção quanto a uma possível gestação em um período de comprometimento nutricional grave. A deficiência de fase lútea (descrita anteriormente) tem sido observada historicamente em épocas de racionamento de alimentos, como nos períodos da primeira e da segunda guerra mundial. De especial interesse é a observação da presença de transtornos alimentares não diagnosticados em mulheres que procuram tratamento para infertilidade. Em um estudo longitudinal, foi observada presença de transtornos alimentares em 58% das mulheres com amenorreia ou oligomenorreia.<sup>16</sup>

## ■ Tratamento

O objetivo primário do tratamento deve ser a recuperação do peso. Uma vez que este é reestabelecido (90% do peso previsto para a altura) e mantido, os ciclos menstruais tendem a se reestabelecer em até 1 ano. O retorno dos ciclos menstruais é usado como critério de recuperação das pacientes com transtorno alimentar. Um dos critérios hormonais utilizados para avaliação da melhora da função reprodutiva é a dosagem do estradiol sérico.

Um adequado estado nutricional é um determinante crítico para a manutenção e a recuperação da atividade gonadal normal. Nesse contexto, tanto o conteúdo de gordura corporal per se quanto o consumo de macronutrientes exerce um importante papel na função reprodutiva, o que impacta na necessidade de um plano alimentar calculado e balanceado para as necessidades de cada paciente, e não apenas a recomendação de ganho ponderal.<sup>17</sup>

Estudos mais recentes têm sugerido o papel de outros hormônios. Nesse contexto, os níveis médios de leptina seriam possíveis preditores do retorno dos ciclos menstruais, uma vez que existe relação direta desta com o conteúdo de tecido adiposo e o metabolismo energético. Em mulheres com AN, a elevação do cortisol basal também



se mostrou correlacionada com o conteúdo de gordura corporal, tendo sido considerada um bom indicador de recuperação dos ciclos menstruais em mulheres com AN.<sup>18</sup> No entanto, em mulheres com BN, que utilizam como padrão compensatório a prática de atividade física suprafisiológica, os níveis elevados de cortisol se correlacionam negativamente com a presença de ciclos menstruais. Níveis séricos de FSH, inibina B e hormônio antimülleriano tendem a estar suprimidos nas pacientes com transtorno alimentar ativo, associados ao grau de supressão ovariana. A dosagem sérica desses hormônios tem sido estudada, considerando que sua elevação tende a ser proporcional ao grau de recuperação ponderal.

A elevação da leptina se associa ao incremento nos níveis de gonadotrofinas, indicando que os níveis de leptina podem ser responsáveis pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Estudos observacionais mostram ser necessários valores de leptina superiores a 1,85 ng/ml para elevação do FSH e do LH, assim como o restabelecimento dos ciclos reprodutivos.<sup>19</sup>

Estudos iniciais em modelos animais validaram o uso da leptina recombinante como tratamento para amenorreia hipotalâmica secundária a déficit energético, com ou sem mudança no peso ponderal. Em humanos, foi administrada leptina recombinante subcutânea (metreleptina) por 3 meses, com o objetivo de normalizar os níveis séricos de leptina em mulheres com amenorreia hipotalâmica. As pacientes tratadas evoluíram com ciclos ovulatórios e aumento significativo nos níveis de LH, estradiol, fator do crescimento do tipo insulina 1 (IGF-1), hormônios tireoideanos e marcadores de formação óssea.<sup>20</sup> Recentemente, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado, 20 mulheres com amenorreia hipotalâmica foram tratadas com metreleptina ou placebo. No grupo tratado, os níveis de leptina aumentaram significativamente após a quarta semana de tratamento e se mantiveram elevados nas 36 semanas subsequentes. Houve ajuste de dose nas pacientes com mudança ponderal, com o objetivo de não permitir ganho ou perda de peso. Os ciclos menstruais foram restabelecidos em 70% das pacientes, após 4 a 32 semanas do início do tratamento (sendo 50% destes ovulatórios), e houve também elevação nos níveis de estradiol e progesterona nessas pacientes.<sup>21</sup> No grupo placebo, 2 entre 9 pacientes menstruaram. Os resultados sugerem que a hipoleptinemia contribui significativamente para a função reprodutiva e neuroendócrina, sendo um elo entre peso corporal, metabolismo e função gonadal.

O uso de contraceptivos hormonais como mecanismo de retorno dos ciclos menstruais nas pacientes com transtorno alimentar ativo deve ser avaliado com cautela, pois, principalmente, em pacientes com AN pode-se perder um importante parâmetro de recuperação da doença, que é o retorno fisiológico dos ciclos menstruais. A administração de GnRH também foi estudada nesse grupo de pacientes, uma vez que tem a capacidade de induzir ciclos menstruais em mulheres com amenorreia hipogonadotrófica, em que as atividades ovariana e hipofisária encontram-se preservadas.<sup>22</sup>

## ■ TRANSTORNOS ALIMENTARES E GESTAÇÃO

O diagnóstico de gestação pode complicar o curso de um transtorno alimentar, e as mudanças na composição corporal podem aumentar a ansiedade em relação ao ganho de peso.



**IMPORTANTE**

Mulheres que iniciam a gestação com história pregressa de transtorno alimentar devem ser monitoradas de forma mais constante no período gestacional e no pós-parto, principalmente durante a amamentação.

Em estudo retrospectivo, avaliando 454 mulheres no período de 3 a 7 meses pós-parto, foi reportada prevalência de 11,5% de algum tipo de transtorno alimentar, com predominância em mulheres mais jovens.<sup>23</sup> Ao considerarmos a possibilidade de a gestação contribuir na recidiva ou no agravamento de um transtorno alimentar atual ou preexistente, os dados de literatura são controversos e sugerem um curso variável em diferentes amostras. Em 2 estudos prospectivos, foi demonstrado que os sintomas de transtorno alimentar podem melhorar em mulheres com BN, enquanto as pacientes com AN são mais propensas à recorrência de sintomas clínicos.<sup>24, 25</sup>

Em recente estudo de coorte com 12.254 mulheres com graus variáveis de disfunção do comportamento alimentar, foi observado que os sintomas de transtorno alimentar melhoraram durante o curso da gestação. No entanto, essas mulheres reportaram a manutenção da preocupação com seu peso, mais sintomas ansiosos relacionados com o peso, maior prática de exercícios e dietas hipocalóricas e indução de vômitos e laxativos quando comparadas a mulheres sem transtorno alimentar pregresso.<sup>26</sup>

Ao considerarmos as evidências sobre a possibilidade de o transtorno alimentar afetar a gestação e o desenvolvimento fetal, os dados também são limitados. Em uma coorte com mulheres com AN, BN e controles, foi observado que mulheres com BN tiveram maior taxa de perda fetal enquanto as ocorrências de recém-natos com baixo peso foi maior em pacientes com AN, quando comparadas a mulheres sem transtorno alimentar.<sup>27</sup> Em outro estudo retrospectivo, mulheres com AN e BN apresentaram maior prevalência de perda fetal, retardo de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, fetos com microcefalia e trabalho de parto prematuro (principalmente em mulheres com IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>).<sup>28</sup> No entanto, a história pregressa de AN por si só não parece estar associada a desfechos negativos no trabalho de parto e/ou nascimento.

A prevalência de transtornos de humor nas pacientes com transtorno alimentar no período pós-parto está aumentada. Em estudo retrospectivo caso-controle, foi observado que um terço das mulheres com transtorno alimentar evoluíram com sintomas depressivos no pós-parto, o que equivale a 3 vezes o valor encontrado na população geral, que está na ordem de 3% a 12%.<sup>29</sup> O fato tende a se associar à interrupção do aleitamento materno mais precocemente.

Considerando o curso da gestação distinto nas pacientes com transtorno alimentar, as pacientes com histórico pregresso ou atual devem ser referenciadas precocemente para acompanhamento obstétrico de alto risco e idealmente para um serviço especializado em transtornos alimentares.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoek HW, Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2003; 30(4): 383-96.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) - Practice Guidelines for Eating Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150(2): 207-28.
3. Gordon RA. Eating disorders: anatomy of a social epidemic. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell, 2000.
4. Cowen PJ, Clifford EM, Walsh AE. Moderate dieting causes 5HT<sub>2c</sub> receptors supersensitivity. *Psychol Med*. 1996; 26(6): 1155-9.
5. Mercader JM, Ribases M, Gratacos M. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav*. 2007; 6: 706-16.
6. Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA. Initial manifestations of disordered eating behavior: dieting versus bingeing. *Int Journal of Eating Disorders*. 1997; 22(2): 195-202.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
8. Stoving RK, Hangaard J. A review of endocrine consequences of anorexia nervosa. *BJOG*. 2000; 107: 707-13.
9. Bulik CM, Berkman ND, Brownley KA. Anorexia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord*. 2007; 40: 310-20.
10. Jimerson DC, Metzger ED. Medications in the treatment of eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America*. 1996; (4): 739-54.
11. McCann UD, Rossiter EM, Agras WS. Nonpurging bulimia: a distinct subtype of bulimia nervosa. *Int Journal of Eating Disorders*. 1991; 10: 679-87.
12. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM. Associations among binge-eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population based study. *Int J Obes*. 2009; 33(3): 342-53.
13. Williams PM, Goodie J, Motsinger CD. Treating eating disorders in primary care *Am Fam Physician*. 2008; 15(2): 187-95.
14. Boyar RM, Katz J. Anorexia nervosa: immaturity of the 24-hour luteinizing hormone secretory pattern. *N Engl Med*. 1974; 291: 861-5.
15. Usdan LS, Khaodiar L. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract*. 2008; 14: 1055-63.
16. Stewart DE, Robinson E, Goldbloom DS. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 1196-99.
17. Colombo O, Pinelli G, Comelli M. Dietary intakes in infertile women a pilot study. *Nutrition Journal*. 2009; 8(53): 1-9.
18. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK. Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr Res*. 2006; 59: 598-603.
19. Holtkamp K, Mika C, Grzella I. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa: leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm*. 2003; 110: 427-35.
20. Welt CK. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004; 351: 987-97.
21. Chou SH, Chamberland JP, Liu X. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *PNAS*. 2011; 108: 6585-90.
22. Braat DD, Schoemaker R. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*. 1991; 55: 266-71.
23. Larrson G, Andersson-Ellstrom A. Experiences of pregnancy-related body shape changes and breast-feeding in women with a history of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2003; 11: 116-24.
24. Rocco PL, Orbitello B. Effects of pregnancy on eating attitudes and disorders: a prospective study. *J Psychosom Res*. 2005; 59: 175-9.
25. Blais MA, Becker AE. Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord*. 2000; 27: 140-9.
26. Micali N, Treasure J, Simonoff E. Eating disorders symptoms in pregnancy: a longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. *J Psychosom Res*. 2007; 63: 297-303.



27. Ekeus C, Lindberg L. Birth outcomes and pregnancy complications in women with a history of anorexia nervosa. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 113: 925-9.
28. Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 105: 255-60.
29. Morgan JF, Lacey JH, Chng E. Risk of postnatal depression, miscarriage and preterm birth in bulimia nervosa: retrospective controlled study. *Psychosom Med.* 2006; 68: 487-92.



# Obesidade e seus efeitos no sistema reprodutivo

LUCIA HENRIQUES ALVES DA SILVA  
DIOGO GUARNIERI PANAZZOLO  
LUIZ GUILHERME KRAEMER DE AGUIAR

## INTRODUÇÃO

Obesidade, definida como o excesso de gordura corporal resultante de um desequilíbrio energético secundário a elementos comportamentais, ambientais e genéticos, classifica-se, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo cálculo do índice de massa corporal (IMC) (Tabela 8.1).

TABELA 8.1 Classificação dos indivíduos quanto ao seu IMC		
IMC = peso/ (Altura x Altura) – dado em kg/m²		
IMC entre 18 a 24,9	Peso normal	
IMC entre 25 a 29,9	Sobrepeso	
IMC maior que 30 30 a 34,9 35 a 39,9 ≥ 40	Obesidade Obesidade leve Obesidade moderada Obesidade grave	Grau I Grau II Grau III

Cabe mencionar que, apesar de útil e facilmente reprodutível, o IMC não deve ser utilizado de forma isolada na avaliação clínica, já que não distingue massa gorda de massa magra. Por exemplo, um indivíduo com grande quantidade de massa muscular ou se estiver edemaciado pode apresentar elevado IMC sem estar obeso; da mesma forma, um paciente com IMC normal pode apresentar significativo acúmulo de gordura abdominal (avaliado pela medida da circunferência abdominal), o que se constitui fator de risco cardiovascular. Estudos promissores vêm sendo feitos no sentido de se validar novos índices para essa diferenciação como o recentemente proposto índice de adiposidade corporal (BAI – da sigla, em inglês, *Body Adiposity Index*).<sup>1</sup>

Diversos pontos de corte para definição de anormalidade da circunferência abdominal foram definidos; de consenso, sabe-se que ela se correlaciona positivamente com a gordura visceral. Uma das propostas mais utilizadas atualmente, por contemplar



indivíduos de etnias distintas, é a da *International Diabetes Federation* (IDF) (Tabela 8.2),<sup>2</sup> que recomenda pontos de corte de 80 cm e 90 cm, respectivamente, para mulheres e homens em nossa população.

**TABELA 8.2** Valores étnico-específicos de circunferência abdominal (CA)

País\etnia		CA (cm)
<b>Europeus</b> (nos EUA, as medidas para homens ≥ 102 cm e mulheres ≥ 88 cm possivelmente continuarão a serem usadas para fins clínicos).	Homens	≥ 94
	Mulheres	≥ 80
<b>Sul-asiáticos</b>	Homens	≥ 90
	Mulheres	≥ 80
<b>Chineses</b>	Homens	≥ 90
	Mulheres	≥ 80
<b>Japoneses</b>	Homens	≥ 90
	Mulheres	≥ 80
<b>Americanos do Sul e Centro</b>	Utilizar valores dos sul-asiáticos*	
<b>Africanos Subsaarianos</b>	Utilizar valores dos europeus*	
<b>Mediterrâneos orientais e Árabes</b>	Utilizar valores dos europeus*	

\* Até que medidas específicas estejam disponíveis.

FISIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR

O sistema reprodutor feminino é responsável pela produção de óvulos, pela preparação de um ambiente com adequadas condições para implantação daqueles fertilizados pelos espermatozoides e ainda pelo desenvolvimento do embrião até o nascimento. As principais funções do aparelho reprodutor masculino são a produção de espermatozoides e a síntese de testosterona, que asseguram ao homem a fertilidade, a virilidade e a manutenção dos caracteres sexuais masculinos. Para tal, é necessária a ação coordenada de diversas estruturas – hipotálamo, hipófise, ovários e útero – que, por meio da síntese e da secreção de hormônios e peptídeos, regulam o processo fisiológico.

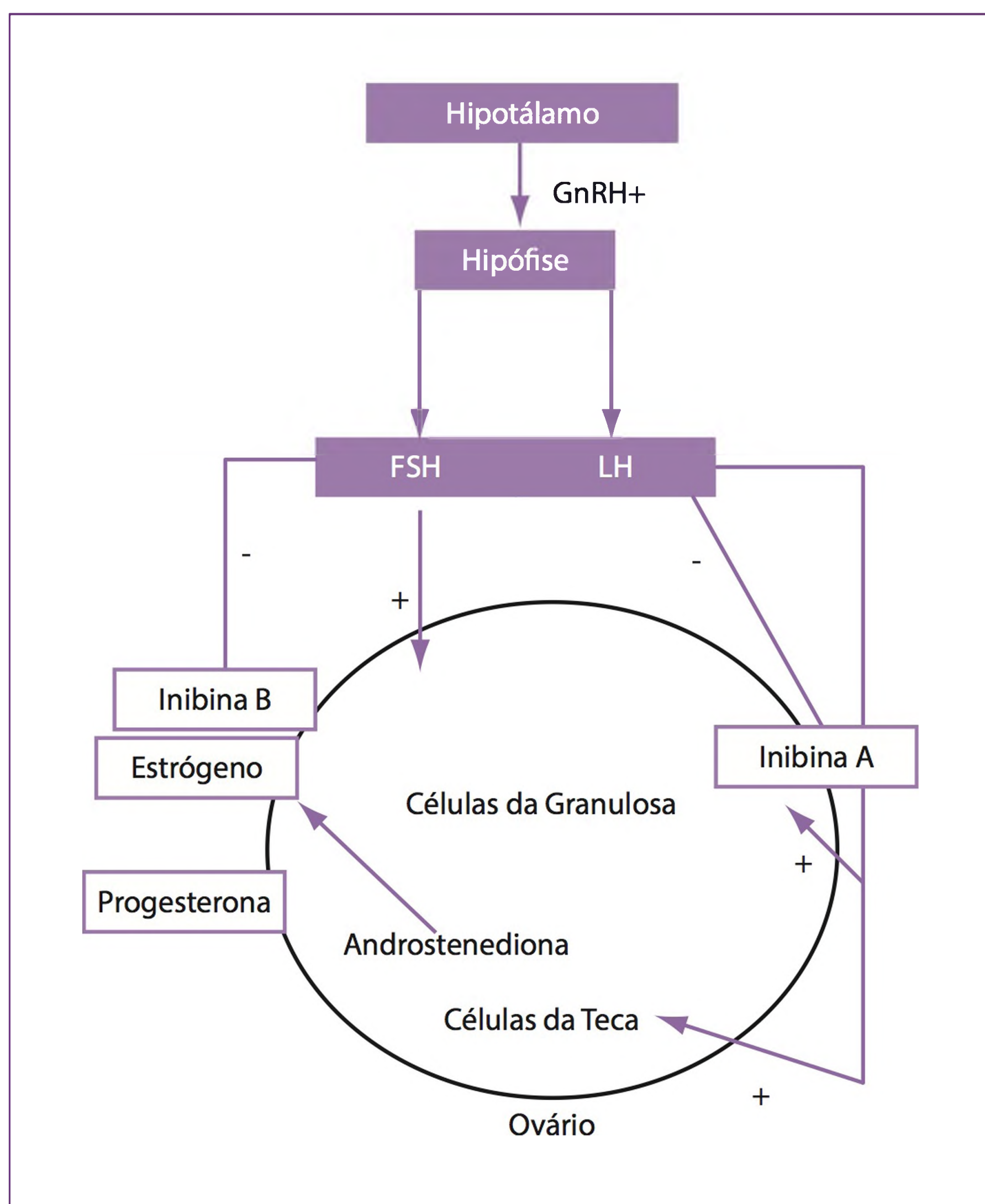
O hipotálamo, por meio de neurônios cujos axônios se projetam na circulação por-to-hipofisária, produz e secreta, de forma pulsátil, dentro de frequência e amplitude específicas, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Este, por sua vez, estimula os gonadotrofos da hipófise anterior a sintetizarem e secretarem os hormônios folículo estimulante (FSH) e o luteinizante (LH). Diversos sinais centrais e periféricos modulam a atividade neuronal e permitem ou não a liberação do GnRH pelo hipotálamo.



Alguns desses sinais são estimuladores, como a norepinefrina (NE), o neuropeptídeo Y (NPY) e a leptina, enquanto outros são inibitórios, como a  $\beta$ -endorfina, o ácido gamaminobutírico (GABA) e a interleucina-1. Há ainda a ocorrência de determinados sinais com ação tanto estimulatória quanto inibitória, como o  $17\beta$ -estradiol. A amplitude e a frequência dos pulsos de secreção do GnRH pelo hipotálamo regulam na adeno-hipófise a síntese de gonadotrofos. Nesse contexto, a síntese do FSH é maior em resposta a pulsos de baixa frequência, enquanto pulsos com maior frequência e amplitude aumentam a síntese do LH.

Na mulher, o FSH tem o papel de recrutar os folículos primordiais e estimular seu crescimento e sua maturação. Além disso, induz a expressão de receptores de LH, a atividade da enzima aromatase capaz de converter a androstenediona, produzida nas células da teca, em  $17\beta$ -estradiol nas células da granulosa e ainda a síntese de inibina B.

Já o LH induz a ovulação, a manutenção da produção do estradiol pelas células da granulosa e da progesterona pelo corpo lúteo, a produção de andrógenos pelas células da teca e ainda o estímulo à secreção de inibina A. Os peptídeos ativina e folistatina, juntamente com os subtipos de inibina, além dos hormônios ovarianos, contribuem para a regulação da secreção das gonadotrofinas (Figura 8.1) por meio de mecanismos contrarregulatórios.

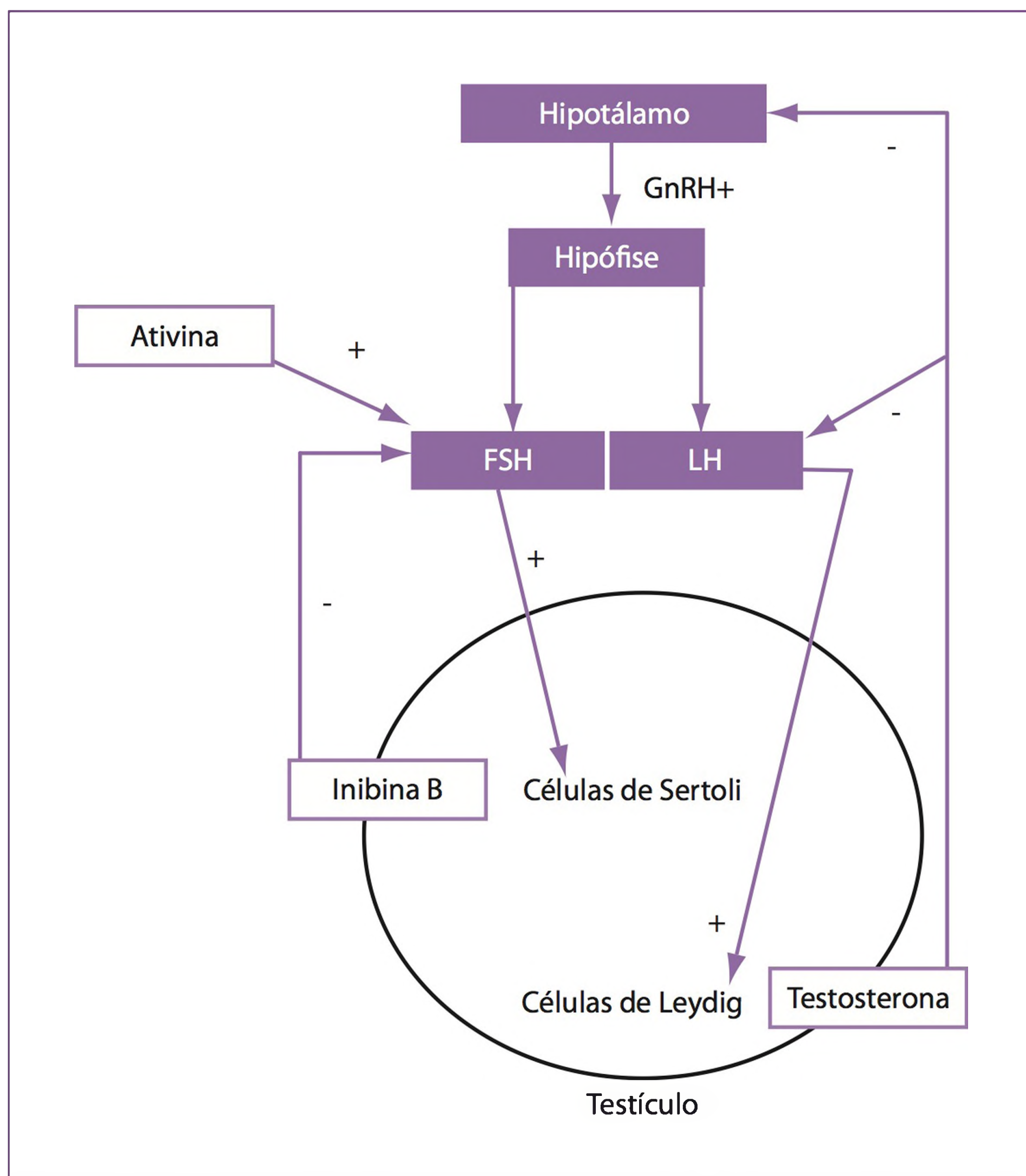


**FIGURA 8.1** Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.



No endométrio, o estradiol produzido pelas células da granulosa estimula a proliferação das células epiteliais, enquanto a progesterona promove a diferenciação dessas células, contrapondo-se ao efeito estrogênico. Havendo fertilização do óvulo, o embrião se implanta; não havendo, ocorrem isquemia e proteólise endometrial com posterior descamação, culminando com o sangramento menstrual.

Os testículos são constituídos de túbulos seminíferos sustentados por tecido conjuntivo frouxo. As células de Leydig, imersas no tecido intersticial, são estimuladas pelo LH a produzirem testosterona, enquanto o FSH controla a proliferação e a manutenção das células de Sertoli, além de estimular a produção local de inibina B. Estas células fornecem suporte estrutural e metabólico necessário para a espermatogênese e, juntamente com as células germinativas, fazem parte do epitélio que reveste os túbulos seminíferos (Figura 8.2). No homem, os pulsos de GnRH e a liberação de LH e FSH são regulados por testosterona e inibina B, assim como por fatores produzidos localmente na hipófise, como a ativina. Níveis aumentados de testosterona inibem tanto a secreção de LH quanto a de GnRH. É importante ressaltar que a maior parte do efeito inibitório é mediada pelo 17- $\beta$ -estradiol, um metabólito da aromatização da testosterona produzido localmente. A secreção de inibina B pelas células de Sertoli exerce efeito inibitório na liberação de FSH, no entanto, a ativina, um peptídeo produzido



**FIGURA 8.2** Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-testículo.



na hipófise com ação local, antagoniza a ação da inibina B, apresentando ação estimulatória indireta para a secreção do FSH. A testosterona exerce efeitos diretos nas células-alvo pelo receptor de andrógeno. Além disso, este hormônio pode ser metabolizado pela 5- $\alpha$ -redutase em um andrógeno ainda mais potente, a di-hidrotestosterona, ou ainda ser convertido em 17- $\beta$ -estradiol pela ação da aromatase, expressa principalmente nas células de Leydig. É importante ressaltar que a aromatase está também expressa no tecido adiposo,<sup>1</sup> sendo a maior parte do estradiol nos homens produzida pela conversão periférica da testosterona em estradiol no tecido adiposo e estando seus níveis diretamente relacionados com o grau de adiposidade.<sup>3</sup>

A insulina, produto das células  $\beta$  pancreáticas, aumenta a sensibilidade dos gonadotrofos à ação do GnRH, amplifica a ação do LH sobre o ovário e regula a síntese de globulina ligadora de hormônios sexuais ou *steroid hormone binding globulin* (SHBG) no fígado e, conseqüentemente, interfere de forma indireta na biodisponibilidade dos esteroides sexuais. Adipocinas sintetizadas especificamente pelo tecido adiposo, como a leptina e a adiponectina, também interferem na secreção de GnRH e gonadotrofinas.<sup>3,4</sup> Conseqüentemente, em condições patológicas como aquela relacionada com o excesso de adiposidade corporal, em especial visceral, a interferência pode ser mais proeminente.

## ■ EFEITO DA OBESIDADE NO SISTEMA REPRODUTOR

### ● Feminino

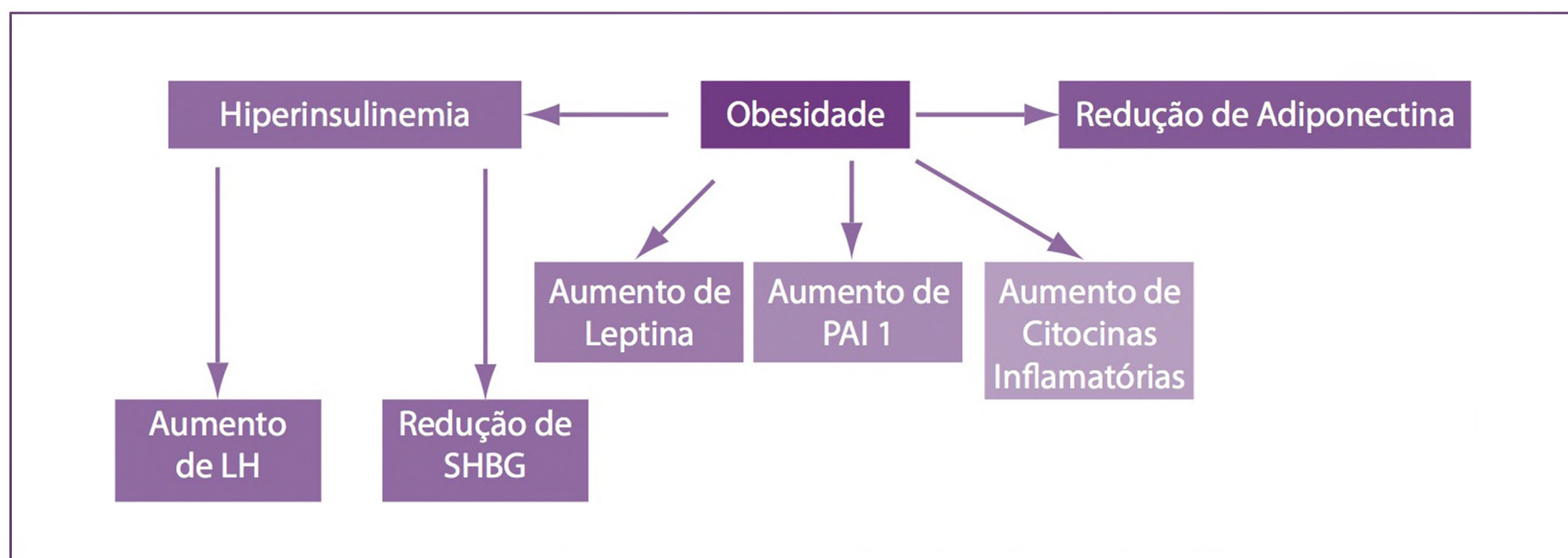
O excesso de gordura corporal, especialmente no abdômen, está relacionado com a ocorrência de resistência insulínica, inflamação e disfunção vascular, além de alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios.<sup>6,7</sup> Essas anormalidades interferem na dinâmica do sistema reprodutor feminino em nível central (hipotálamo-hipofisário) e periférico (ovários e endométrio), levando a alterações no ciclo menstrual (oligoamenorreia) e na fertilidade, além de aumento no risco de abortamento (Figura 8.3).<sup>8-10</sup>

A resistência insulínica, com conseqüente hiperinsulinemia, causa hiperandrogenismo pelo incremento na ação do LH e pela redução da SHBG, com aumento secundário da disponibilidade da fração livre de andrógenos. Caracteristicamente, indivíduos com obesidade têm, em sua maioria, elevação dos níveis de leptina e redução de adiponectina. Essas alterações fisiopatológicas levam a desregulação da secreção pulsátil de GnRH, alterações na esteroidogênese e foliculogênese ovarianas, mudanças na irrigação sanguínea próxima ao folículo e prejuízo no desenvolvimento endometrial.

Além disso, na obesidade, o aumento de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), amplificam a resistência à insulina, reduzem a secreção de GnRH e induzem a regressão do corpo lúteo. A obesidade e a resistência insulínica favorecem um estado de hipercoagulabilidade, e observa-se com frequência elevação nos níveis do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), e esses níveis correlacionam-se com elevada ocorrência de abortamentos.<sup>11</sup>

Um exemplo útil é o impacto da obesidade na síndrome dos ovários policísticos (SOP), condição bastante prevalente em mulheres em idade fértil. A SOP, em sua fisiopatologia, cursa com alterações endócrino-metabólicas, como resistência insulínica, dislipidemia e intolerância a glicose associadas à disfunção menstrual, que podem





**FIGURA 8.3** Alterações endócrino-inflamatórias induzidas pela obesidade.

ser precipitadas ou exacerbadas pelo excesso de peso corporal. Diversos estudos já demonstram desfechos positivos sobre fertilidade, ciclos menstruais e sinais e sintomas clínicos da SOP quando há perda de peso.<sup>12-14</sup>

Durante a gestação, o excesso de peso corporal está relacionado com inúmeros eventos indesejáveis. Para a gestante, há maior risco de diabetes gestacional, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, complicações anestésico-cirúrgicas e óbito. Naquelas mulheres com passado de diabetes gestacional, o risco estimado está em cerca de 70% para desenvolverem *diabetes mellitus* tipo 2, no prazo de 15 anos após o parto, se nenhuma intervenção preventiva for feita. Para o feto, há risco de macrosomia com resultante risco de trauma no parto, malformações, risco de desenvolvimento de síndrome metabólica no futuro e óbito.<sup>15</sup>

### ■ Masculino

A obesidade está relacionada com as alterações em diversos parâmetros seminais,<sup>16</sup> a disfunção erétil<sup>17</sup> e a infertilidade.<sup>18</sup> O homem obeso apresenta redução dos níveis de testosterona total e livre e dos níveis de FSH e LH, além de aumento dos estrógenos circulantes, o que caracteriza o estado de hipoandrogenemia hiperestrogênica hipogonadotrófica. Em obesos, pelo aumento da adiposidade corporal, há aumento da expressão da aromatase e consequente aumento dos níveis de estradiol e estrona.<sup>5</sup> A elevação desses estrógenos no nível do hipotálamo afeta os pulsos de GnRH, enquanto na hipófise regula negativamente a secreção de FSH e LH.<sup>19</sup> A diminuição dos níveis de andrógeno é proporcional ao grau de obesidade,<sup>20</sup> e a diminuição da relação testosterona/estradiol está associada à infertilidade.<sup>21</sup>

A SHBG encontra-se reduzida em obesos, alteração mediada pela hiperinsulinemia associada à resistência insulínica,<sup>22</sup> e, no homem, o fenômeno atenua, em parte, os baixos níveis de testosterona total, já que proporciona aumento relativo da testosterona livre. Apesar disso, é possível observar, em muitos casos, baixos níveis de testosterona livre, principalmente naqueles com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup>

Outras alterações que também podem contribuir para o distúrbio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, seriam o aumento de opioides endógenos encontrados na obesidade severa, que poderia estar envolvido com a supressão da liberação de LH.<sup>24</sup> Além disso, a inibina B, um marcador de função das células de Sertoli associada à atividade espermatogênica, pode encontrar-se diminuída na obesidade severa.<sup>25</sup>



Recentemente, a relação entre leptina e infertilidade masculina tem sido estudada.<sup>26</sup> Há correlação negativa entre os níveis séricos dessa adipocina com os de testosterona. A leptina é significativamente mais alta em homens obesos inférteis quando comparados aos obesos férteis, o que sugere que a leptina deve causar alterações seminais. Entretanto, os mecanismos responsáveis por essas alterações são ainda desconhecidos.

Outras patologias podem cursar com hipogonadismo hipogonadotrófico, assim devemos considerar, como diagnóstico diferencial, alterações estruturais do sistema nervoso central (SNC), como tumores ou doenças infiltrativas do hipotálamo ou hipófise, uso de fármacos (corticoides, esteroides anabolizantes e analgésicos narcóticos), hiperprolactinemia e, ainda, alguns casos em que há história de restrição dietética grave ou esforço físico extenuante.

A Tabela 8.3 expõe, de forma didática, os principais achados nos hormônios sexuais e na SHBG de homens e mulheres obesos.

**TABELA 8.3** Alterações hormonais encontradas na obesidade

Hormônios	Mulher	Homem
FSH	Normal ou ↓	Normal ou ↓
LH	↑	Normal ou ↓
SHBG	↓	↓
Testosterona Total	↑	↓
Estradiol	↑	↑
Progesterona	↓	—

■ **TRATAMENTO DA OBESIDADE**

Uma perda mantida de 5% do peso corporal é considerada um critério mínimo de sucesso no tratamento clínico da obesidade. Para isso, a primeira recomendação sempre é a modificação do estilo de vida mediante a incorporação de atividade física associada à orientação alimentar. Se essas medidas não se mostrarem suficientes, parte-se para o tratamento medicamentoso e, se este também falhar, pode-se cogitar o tratamento cirúrgico como opção terapêutica somente em alguns casos.

Para elaborar um plano alimentar, o passo inicial é o cálculo do gasto energético total (GET). De forma simplificada, o GET pode ser calculado multiplicando-se o peso em quilos do indivíduo pelo número de calorias por quilo que melhor represente seu grau de atividade física atual. O número de calorias por quilo varia de 30, para um indivíduo sedentário, até 35, para aquele com atividades leves, e 40, naqueles com atividades moderadas. A partir do cálculo do GET, calcula-se o valor calórico total da dieta, que deve ser igual ao GET, quando o objetivo é manter o peso, ou reduzido em 500 a 1.000 calorias por dia, quando o objetivo é perder de 0,5 kg a 1 kg por semana.

O tipo de exercício recomendado deve ser adequado à idade, ao grau de obesidade, à preferência pessoal e às condições clínicas associadas. Obesos devem ser incentivados a realizar, pelo menos, 30 min de caminhada rápida, 5 vezes por semana. Para os



excessivamente obesos, uma atividade sem impacto, como natação ou hidroginástica, pode ser preferível.

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Americano, recomenda-se a terapia farmacológica, em conjunto com mudanças no estilo de vida, para todos os indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).<sup>27</sup> Os medicamentos listados na Tabela 8.4 são os mais utilizados na prática clínica para perda de peso. Entretanto, somente os 2 primeiros têm a indicação em bula. A fluoxetina, a bupropiona e o topiramato, usados com outras indicações, agem na redução de episódios compulsivos em alguns casos específicos e podem também proporcionar redução ponderal.

**TABELA 8.4** Principais medicações utilizadas para o tratamento da obesidade

Medicação	Mecanismo de ação	Dose habitual	Efeitos colaterais
Sibutramina	Inibe a recaptção de serotonina e da noradrenalina	10-15 mg/dia	Boca seca, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, constipação
Orlistat	Reduz a absorção de gordura no intestino (em torno de 30%)	120-360 mg/dia	Diarreia, flatulência, dispepsia
Fluoxetina*	Inibe a recaptção de serotonina	10-60 mg/dia	Nervosismo, náuseas, redução da libido
Topiramato*	Atua na modulação de receptores do ácido gama-amino-butírico	75-200 mg/dia	Problemas de coordenação, dificuldade de concentração, tontura, parestesias
Bupropiona*	Inibe recaptção de dopamina e noradrenalina	150-300 mg/dia	Convulsões, insônia, tremor, distúrbios de concentração

\*Não é considerado agente antiobesidade.

■ EFEITOS DA PERDA DE PESO NO SISTEMA REPRODUTIVO

A perda ponderal constitui-se medida fundamental para o restabelecimento da função reprodutiva em ambos os sexos. A intensidade dos efeitos depende do grau de obesidade e do montante de peso perdido. Isso ocorre em virtude da melhora do perfil hormonal, da amplificação da sensibilidade à ação da insulina e ainda da redução dos níveis de leptina e citocinas inflamatórias.

No sexo feminino, diversos estudos mostraram efeitos positivos da redução ponderal sobre o ciclo menstrual e a fertilidade, mesmo com perdas da ordem de 5% a 10% do peso inicial. Esses trabalhos contemplaram diferentes modalidades de tratamento para obesidade, como dieta hipocalórica, atividade física regular, uso de medicamentos específicos e cirurgia bariátrica.<sup>28-30</sup>



O perfil hormonal dos homens obesos que perdem peso também melhora, pois há aumento dos níveis de LH, SHBG, testosterona total e livre com diminuição dos níveis de estradiol, tanto após perda por dieta hipocalórica<sup>31</sup> quanto por cirurgia bariátrica.<sup>32</sup> Evidências indicam que também pode ocorrer aumento nos níveis de inibina B,<sup>25</sup> sugerindo possível melhora da espermatogênese. Outro efeito importante da perda de peso é sobre a disfunção erétil, pois homens que perdem 10% ou mais do seu peso apresentaram melhora a disfunção.<sup>33</sup>

Com base nas considerações, o tratamento da obesidade, independentemente da opção terapêutica empregada, com consequente redução ponderal e manutenção da perda, traz benefícios diretos sobre o sistema reprodutor. Entretanto, alguns pontos merecem atenção em relação à população feminina.

A recomendação ideal é a orientação para o emprego de métodos de contracepção, preferencialmente métodos de barreira, a qual deve ser feita previamente ao início do uso de qualquer agentes antiobesidade. Devemos, no entanto, ressaltar que os contraceptivos hormonais orais em baixas doses nas pacientes obesas podem ter sua eficácia reduzida. Contudo, caso as mulheres tratadas engravidem, a ingestão de qualquer um desses agentes deve ser prontamente interrompida. Outra recomendação importante é que, se a perda de peso foi obtida por meio de cirurgia bariátrica, a prevenção e/ou o tratamento de possíveis deficiências nutricionais associadas são necessários e fundamentais, a fim de evitar eventos adversos materno-fetais.

## CONCLUSÃO

O sistema reprodutor da mulher e do homem obesos sofre impactos importantes em sua regulação. Independentemente do gênero, há consequências clínicas que estão diretamente relacionadas com o grau de adiposidade corporal. A recomendação ideal para a reversão da comorbidade é o estímulo à redução ponderal. Em obesos, perdas de 5% a 10% do peso inicial já resultam em melhora na função reprodutiva e devem ser estimuladas como primeira medida terapêutica, a fim de restabelecer a homeostase do sistema reprodutivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG et al. A better index of body adiposity. *Obesity* (Silver Spring). 2011; 19(5): 1083-9.
2. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation [2006 Available from: URL: [www.idf.org](http://www.idf.org)
3. Molina PE. LANGE Fisiologia Endócrina. 2 ed. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2007.
4. Mancini MC et al. Tratado de Obesidade. Guanabara Koogan; 2010.
5. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 48(4): 633-8.
6. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology* (Bethesda ). 2007; 22: 252-60.
7. Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM, Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008; 57(12): 1740-6.



8. Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull.* 1997; 53(2): 341-58.
9. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010; 140(3): 347-64.
10. Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, Ye A, Perkins NJ et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes (Lond)* 2012.
11. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction.* 2005; 130(5): 583-97.
12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36(1): 105-11.
13. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(12): 6364-9.
14. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12(1): 82-7.
15. Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev.* 2008; 9(2): 140-50.
16. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2001; 345(19): 1388-93.
17. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med.* 2003; 139(3): 161-8.
18. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology.* 2006; 17(5): 520-3.
19. Akingbemi BT. Estrogen regulation of testicular function. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 51.
20. Tchernof A, Despres JP, Dupont A, Belanger A, Nadeau A, Prud'homme D et al. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care.* 1995; 18(3): 292-9.
21. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165(3):837-841.
22. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care.* 2000; 23(4): 490-4.
23. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7): 2737-45.
24. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Res Bull.* 1994; 34(6): 571-4.
25. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E, Aloni Y, Charuzi I. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastropasty. *Endocr Res.* 2005; 31(1): 17-26.
26. Ma Y, Chen B, Wang H, Hu K, Huang Y. Prediction of sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia using artificial neural networks: leptin is a good assistant diagnostic marker. *Hum Reprod.* 2011; 26(2): 294-8.
27. Clinical guidelines on the identification , evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. National Institute of Health. obesity research. 1998; 6(S2): 51S-209S.
28. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update.* 2004; 10(3): 267-80.
29. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Anyaoku V, Koistinen R, Seppala M, Franks S. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women



- with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39(3): 363-7.
30. Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg*. 2006; 16(11): 1457-63.
  31. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003; 11(6): 689-94.
  32. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1329-32.
  33. Esposito K, Giugliano F, Di PC, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(24): 2978-84.



EVELINE G. P. FONTENELE  
ANA ROSA P. QUIDUTE  
MANOEL R. A. MARTINS

## INTRODUÇÃO

O funcionamento normal do sistema reprodutor feminino envolve uma estreita integração do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) e o funcionamento adequado de órgãos como tireoide e adrenais. No presente capítulo, nos propomos a apresentar uma breve revisão da fisiologia do eixo e abordar aspectos específicos do diagnóstico e do tratamento das principais causas de hipogonadismo feminino hiper e hipogonadotrófico.

### ■ Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano

Ao nascimento, as meninas têm um número fixo de folículos primordiais (cerca de 100 mil), que diminui progressivamente ao longo da vida até cerca de 1 mil aos 50 anos de idade. Antes da primeira ovulação, os oócitos se encontram na fase de repouso da primeira divisão meiótica, e o crescimento folicular é mediado pela ação do hormônio folículo-estimulante (FSH) sobre os folículos ovarianos. A produção de estrógeno pelos folículos é resultante do estímulo combinado de FSH e hormônio luteinizante (LH) sobre as células da granulosa e da teca. Portanto, o eixo HHO desempenha um papel central no desenvolvimento do sistema reprodutor feminino por estimular a gametogênese, a esteroidogênese ovariana, o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e permitir a reprodução sexual.

## IMPORTANTE

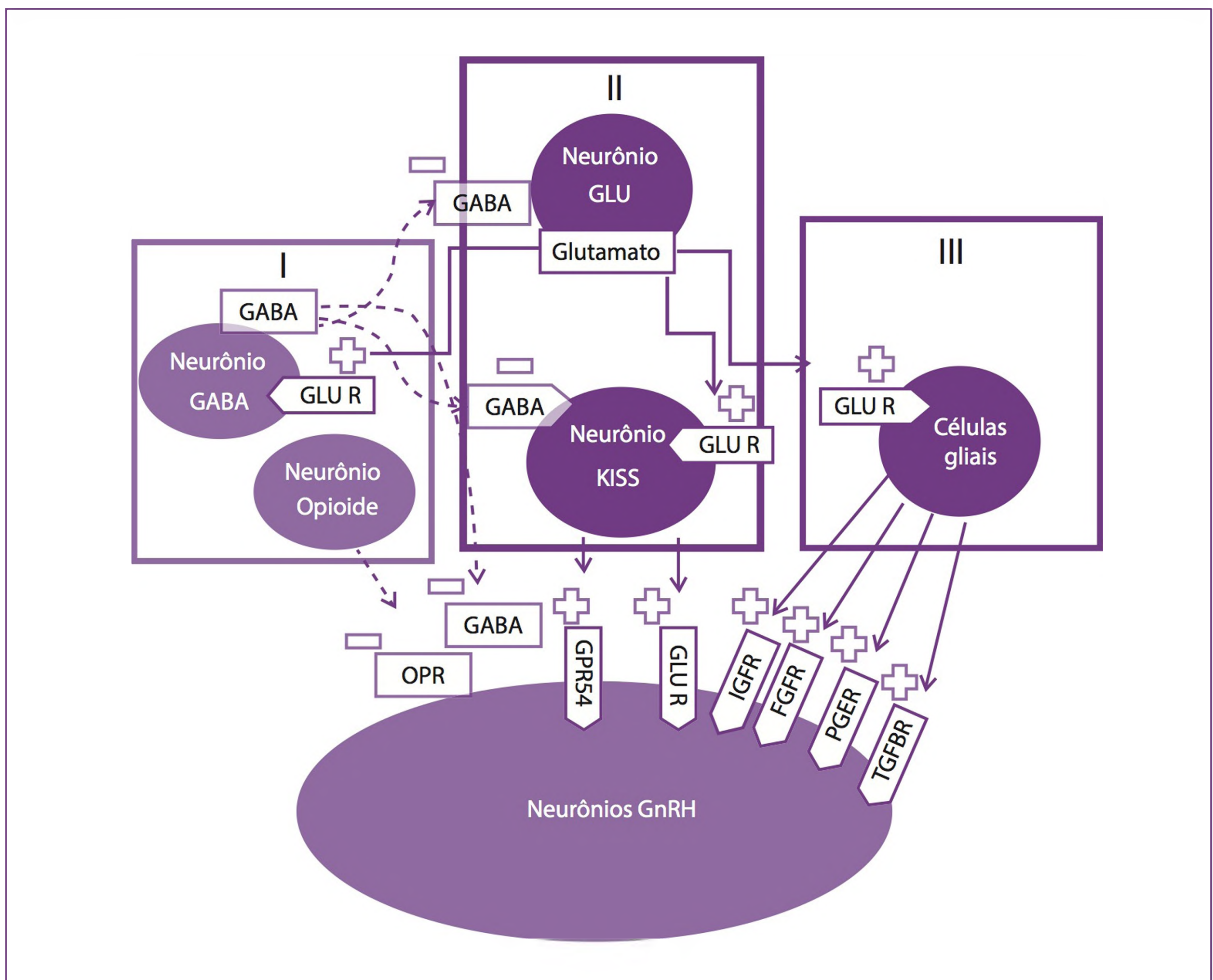
Ao longo do desenvolvimento até a vida adulta, o eixo HHO apresenta grandes flutuações na sua atividade, sendo influenciado pelo estresse ambiental e pelo estado nutricional. Em humanos, exibe um padrão de atividade característica, sendo ativo na vida intrauterina e no início da vida pós-natal, a seguir reprimido por mecanismos centrais ainda indeterminados no período pré-puberal e novamente ativado na puberdade.

A ativação puberal da secreção de hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) é regulada por estímulos transinápticos e gliais facilitadores e inibidores sobre a rede de neurônios GnRH. Estudos recentes apontam que a secreção de GnRH é controlada



por 2 subgrupos de genes – subordinados e governantes – que operam em diferentes contextos para coordenar a atividade secretória do GnRH na puberdade. Em mamíferos, demonstrou-se que a via excitatória envolve aminoácidos (glutamato) e o neuropeptídeo kisspeptina, e a via inibitória, opioides e o ácido aminobutírico (GABA). As células gliais produzem fatores de crescimento (FGF, IGF-I e TGF) e prostaglandinas que, por sinalização célula a célula, estimulam a liberação de GnRH e se mostram fundamentais para o início da puberdade (Figura 9.1).<sup>1</sup>

Em resposta ao GnRH, a adeno-hipófise secreta o FSH e o LH. O LH estimula a produção de androstenediona nas células da teca do ovário, enquanto o FSH promove o crescimento dos folículos ovarianos e regula a produção de estradiol (E2) e de inibina B



**FIGURA 9.1** Representação esquemática do controle transináptico e glial dos neurônios GnRH por ocasião da puberdade feminina. O domínio I exibe os componentes inibitórios transinápticos do sistema, representados pelos neurônios GABA e produtores de opioides; o domínio II, as vias neuronais excitatórias, representadas pelos neurônios glutamatérgicos e produtores de kisspeptina (KISS); e o domínio III é composto de células astrogliais e ependimogliais. GABA R, receptor  $\gamma$ -aminobutírico (GABA); OPR, receptor opioide; GLU, glutamato; GLU R, receptor de glutamato; GPR54: receptor de kisspeptina; TGF  $\beta$ R, receptor do fator de crescimento tumoral  $\beta$ ; FGF R, receptor do fator de crescimento do fibroblasto (FGF); IGFR, receptor de fator de crescimento insulina-símile – I (IGF-I); PGER, receptor de prostaglandina (PG); setas com linhas cheias: estimulação; setas com linhas tracejadas: inibição. Adaptado de Ojeda SR *et al.*<sup>1</sup>



nas células da granulosa. Os esteroides (estradiol e progesterona) e a inibina secretados pelos ovários, bem como os peptídeos de origem ovariana e hipofisária (activina e foliculostatina) modificam a secreção de FSH e LH por mecanismo de retroalimentação positiva e negativa. A activina estimula a produção de FSH, enquanto a foliculostatina suprime a ação da activina. A ovulação é dependente de um pico de LH no meio do ciclo. Após a ovulação, o folículo se transforma em corpo lúteo, tornando-se capaz de secretar E2 e progesterona (P) sob o controle de FSH e LH. O LH também estimula a secreção de inibina A pelas células da granulosa do corpo lúteo.

O endométrio possui elevadas concentrações de receptores nucleares para E2 e P e é extremamente sensível a esses hormônios. O E2 induz a proliferação endometrial, enquanto a progesterona limita seu crescimento e aumenta sua diferenciação. A queda nos níveis de E2 e P leva à descamação da camada funcional do endométrio, e a camada basal remanescente é capaz de se regenerar completamente em resposta ao estrógeno.

Portanto, o funcionamento normal do sistema reprodutor feminino depende da ação coordenada do hipotálamo, da hipófise, dos ovários e do endométrio e resulta em menstruações regulares a cada 24 a 35 dias. A capacidade reprodutiva e a maioria das funções ovarianas cessam após a menopausa, fase em que os ovários perdem os oócitos e células esteroideogênicas, e caracterizam-se pelo hipoestrogenismo e pela ausência de ciclo menstrual. Algumas desordens específicas no eixo HHO ou nos sistemas relacionados podem resultar em hipogonadismo.<sup>2</sup>

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

O hipogonadismo feminino é uma condição caracterizada por falência na produção de esteroides sexuais ovarianos, sendo classificado quanto à etiologia como primário (hipogonadismo hipergonadotrófico) ou secundário (hipogonadismo hipogonadotrófico). No hipogonadismo hipergonadotrófico, níveis baixos de estrógeno estão associados a concentrações elevadas de LH e FSH, enquanto no hipogonadismo hipogonadotrófico, os níveis de LH e FSH são baixos ou inapropriadamente normais. A Tabela 9.1 apresenta as principais causas congênicas e adquiridas de hipogonadismo feminino hiper e hipogonadotrófico.

TABELA 9.1 Causas de hipogonadismo feminino		
	Hipergonadotrófico	Hipogonadotrófico
Congênito	Síndrome de Turner Síndrome de Noonan  Disgenesia gonadal XX Mutações no gene do receptor de FSH Mutações na subunidade β do LH	Síndrome de Kallman Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado Hipopituitarismo congênito Hemocromatose e hemoglobinopatias
Adquirido	Falência ovariana prematura (ver Capítulo 25): insuficiência ovariana autoimune, secundária ao câncer, agentes químicos ou irradiação, ou devido a outras causas	Hiperprolactinemia Tumores hipofisários Síndrome de Sheehan Hipofisite pós-parto Trauma cranioencefálico



## ■ DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica do hipogonadismo feminino é variável conforme a época em que ocorre. Na infância e na adolescência, pode manifestar-se como atraso do crescimento e do desenvolvimento puberal, infantilismo sexual e amenorreia primária. Amenorreia secundária, infertilidade e menopausa precoce são as manifestações principais quando ele se instala na vida adulta. Outros sinais e sintomas podem compor o quadro clínico que, aliados aos exames complementares, auxiliam no diagnóstico etiológico.

### ■ Diagnóstico diferencial

#### Hipogonadismo hipergonadotrófico

##### Síndrome de Turner

Afetando aproximadamente 50:100.000 nascidos vivos do sexo feminino, a síndrome de Turner (ST) caracteriza-se por ausência parcial ou completa do cromossomo X.<sup>3</sup> Essas pacientes apresentam vários estigmas próprios da síndrome, tais como edema de mãos e pés ao nascimento, higroma cístico, pescoço alado, cúbito valgo, malformações cardíacas de câmaras esquerdas e malformações renais, deformidade de Madelung, baixa implantação de orelhas e cabelos (em tridente) e metacarpo curto. Apresentam maior risco de otites e perda auditiva, osteoporose e fraturas. Além do hipogonadismo, elas apresentam maior probabilidade de desenvolver baixa estatura, relacionada com a haploinsuficiência do gene *short stature homeobox* (SHOX), doenças autoimunes, dislipidemia, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, insuficiência coronariana e cerebrovascular.

O diagnóstico é realizado pela análise do cariótipo, que requer, no mínimo, 30 células. Os achados citogenéticos são, portanto, bem variáveis: aproximadamente 50% das pacientes apresentam monossomia do cromossomo X, em torno de 30% exibem mosaicismos, e o remanescente tem alterações estruturais no X, tais como X em anel (46,X,r(X)), perda do braço curto (46,XXp2) ou longo (46,XXq2). A relação entre genótipo e fenótipo tem sido avaliada por muitos autores, e mais de 9 cariótipos consistentes com a ST têm sido detectados (Tabela 9.2).

Quanto à idade ao diagnóstico, ainda não se tem dados epidemiológicos que reflitam a situação em todo o país, mas um estudo retrospectivo realizado em Campinas, SP, mostra que o diagnóstico de ST ainda é tardio, sendo feito no primeiro ano de vida em apenas 10% dos casos.<sup>4</sup>

A função gonadal pode ser variável. As apresentações mais comuns são amenorreia primária (85%) e infertilidade (98%), mas menarca espontânea pode ser observada em torno de 20% das pacientes. Na maioria das crianças com idade inferior a 5 ou superior a 10 anos, a insuficiência ovariana determina elevações significativas nos níveis de LH e FSH quando comparadas a meninas não portadoras da síndrome. A inibina B é secretada pelos folículos ovarianos em desenvolvimento e, da mesma forma que o FSH, é considerado um bom marcador de função ovariana. Embora sua análise não seja feita de rotina nas pacientes com ST, a dosagem de inibina B pode estar indicada para avaliar fertilidade.<sup>5</sup>

##### Síndrome de Noonan

O hipogonadismo na síndrome de Noonan (SN) é mais comumente observado em meninos. Em meninas, um estudo britânico revelou menarca mais tardia, em média



**TABELA 9.2** Achados citogenéticos associados à síndrome de Turner

Genótipo	Classificação	Variantes
45,X	Monossomia	
46,X,i(Xq)	Alteração estrutural no X	45,X/46,X,i(Xq) 45,X/46,X,i(Xq)/46,XXp2
45,X/46,XX	Mosaico	45,X/46,XX1mar 45,X/45,X1mar
46,X,r(X)	Alteração estrutural no X	45,X/46,X,r(X)r
45,X/46,XY	Mosaico	
46,XXq2	Alteração estrutural no X	45,X/46,XXq2
46,XXp2	Alteração estrutural no X	45,X/46,XXp2 45,X/46,XXp2/46,XX1mar
45,X/47,XXX	Mosaico	
46,X,t(X;15)	Alteração estrutural no X	(q22.1;q24)

aos 14,6 anos, mas não existem muitas evidências de um comprometimento maior da puberdade como na ST.<sup>6</sup>

**Disgenesia gonadal XX e mutações no gene do receptor de FSH e da subunidade-β do LH**

Na disgenesia gonadal com cariótipo normal, as pacientes se apresentam com fenótipo feminino associado à falha em iniciar a puberdade e desenvolver os caracteres sexuais secundários. Como as portadoras de ST, elas apresentam elevados níveis de gonadotrofinas e gônadas em fita, contudo, não apresentam baixa estatura ou outros estigmas da síndrome. É uma desordem heterogênea, com várias etiologias distintas. Em muitos casos, exibe um padrão de herança autossômica recessiva, sendo esporádica nos demais. O defeito pode estar restrito às gônadas em algumas pacientes, mas, em outras, pode estar associada à perda auditiva neurossensorial (síndrome de Perrault).

Em alguns casos, foram detectadas mutações no gene do receptor de FSH; em outros, anormalidades maiores no cromossomo X, no *locus* Xq e no *locus* Xp11.2-p.22.1, cuja função está relacionada com o desenvolvimento ovariano. Outras anormalidades cromossômicas, como o cariótipo 47,XXX e as deleções no Xq, levam geralmente à parada do desenvolvimento puberal por falência ovariana prematura. Nesses casos, a presença de falência ovariana prematura isolada na ausência de baixa estatura ou outros estigmas não permite considerar os achados citogenéticos isolados variantes da ST.<sup>7</sup>

Mutações no gene do receptor de LH ou da subunidade do LH estão relacionadas geralmente com oligomenorreia e infertilidade, porém o desenvolvimento de amenorreia secundária, embora raro, tem sido relatado.<sup>8</sup> Nessas pacientes, o desenvolvimento genital e puberal, bem como as concentrações de FSH são normais, mas os níveis de LH podem ser baixos (deficiência de subunidade do LH) ou elevados (deficiência do receptor de LH).<sup>9</sup>



### Insuficiência ovariana secundária ao câncer, quimioterapia ou irradiação

A disfunção gonadal e a infertilidade são alguns efeitos adversos da quimio ou da radioterapia e podem contribuir para o desenvolvimento de depressão e possíveis prejuízos cognitivos em pacientes portadoras de câncer. Qualquer dano que leve à diminuição do número de folículos aumenta o risco de falência ovariana prematura. A redução da reserva de oócitos pode também resultar em menor chance de gravidez, mesmo na presença de ciclos menstruais.

Embora os ovários sejam menos sensíveis que os testículos à radioterapia, quando eles estão próximos ou dentro do campo da radiação, pode haver dano ovariano proporcional à dose da radiação, à idade da paciente ou, mais precisamente, ao número de folículos funcionantes.<sup>10</sup> A idade de ocorrência da falência ovariana pode ser prevista partindo da dose e da idade na ocasião do tratamento com o auxílio de tabelas.<sup>11</sup> O dano actínico ao útero tem sido demonstrado após tratamento de câncer infantil, observando-se maior risco de aborto, parto prematuro e baixo peso ao nascer.<sup>12</sup> Irradiação corporal total pré-transplante de medula óssea está também associada à incidência elevada de infertilidade e à falência ovariana prematura. Irradiação craniana tem sido relacionada tanto com puberdade precoce quanto atrasada. Na maioria dos pacientes portadores de câncer de tireoide e submetidos à iodoterapia, não há prejuízo significativo na fertilidade.

Os efeitos tóxicos da quimioterapia sobre os ovários dependem do tipo de droga, da dose cumulativa e da combinação de idade e estado gonadal pré-tratamento. O risco de amenorreia permanente frequentemente é considerado medida de gonadotoxicidade. Agentes alquilantes e procarbazina são os principais citostáticos gonadotóxicos.

Em estudo recente com portadoras de Linforma de Hodgkin, o risco de amenorreia foi relatado como inferior a 20% nas pacientes submetidas aos esquemas de quimioterapia Adriamicina ou Doxorubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina (ABVD) ou 4-6 ciclos de Ciclofosfamida, Hidroxidoxorubicina ou Doxorubicina, Vincristina ou Oncovin e Prednisona (CHOP), sendo encontradas taxas semelhantes de gravidez em sobreviventes e controles no período de 1 ano.<sup>13</sup> Em outro estudo de seguimento em longo prazo, pacientes tratadas com radioterapia (não infradiafragmática) e acompanhadas por, no mínimo, 10 anos apresentavam risco acumulado de desenvolver falência ovariana prematura de 37%, independentemente da idade ao tratamento.<sup>14</sup>

Os efeitos gonadais do tratamento do câncer de mama com 5-fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida (FEC) são dependentes da idade, com elevado risco de amenorreia permanente (acima de 80%) em mulheres com mais de 40 anos, intermediário, para mulheres de 30 anos, e baixo (inferior a 20%), para mulheres aos 20 anos.<sup>15</sup>

### Insuficiência ovariana autoimune

A ooforite autoimune ocorre em cerca de 5% dos casos de insuficiência ovariana prematura espontânea. Pode estar associada a outras falências hormonais nos quadros de síndromes poliglandulares autoimunes (SPA). A SPA 1 inclui mais frequentemente o hipoparatireoidismo e a insuficiência adrenal, enquanto a SPA 2 geralmente associa insuficiência adrenal, tireoidopatia autoimune e *diabetes mellitus* tipo 1. Outras patologias autoimunes que podem estar associadas à ooforite autoimune incluem o lúpus eritematoso sistêmico e a *miastenia gravis*.



Hipogonadismo hipogonadotrófico

Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado e síndrome de Kallman

Os neurônios secretores de GnRH originam-se na placa olfatória e migram para o hipotálamo médio basal. Uma migração deficiente desses neurônios leva ao desenvolvimento de hipogonadismo hipogonadotrófico, associado ou não a distúrbios olfatórios, caracterizando, assim, a síndrome de Kallman (SK) ou o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado normósmico (HHIn), respectivamente. Trata-se de uma desordem genética cuja prevalência, em torno de 1:8.000, é maior em pacientes do sexo masculino. Existem 3 padrões de herança: autossômica recessiva, autossômica dominante e recessiva ligada ao X; no entanto, muitos casos são esporádicos.

As pacientes geralmente apresentam atraso puberal ou amenorreia primária e estatura normal ou elevada com proporções eunucoides. A presença de história familiar e distúrbios olfatórios são a chave para o diagnóstico. Um defeito genético subjacente pode ser identificado em alguns pacientes. O gene KAL1 é o sítio de mutação mais comum na síndrome de Kallman ligada ao X e codifica uma glicoproteína denominada anosmina. Geralmente, apresenta o fenótipo mais severo, estando associado a contrações musculares involuntárias simétricas (sincinesia) em 75% e agenesia renal unilateral em 30% dos pacientes. A Tabela 9.3 lista os principais genes relacionados com o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado.<sup>16</sup>

**TABELA 9.3** Defeitos genéticos relacionados com o hipogonadismo hipogonadotrófico isolado

Gene	Fenótipo	Herança	Outras manifestações clínicas
KAL1	SK	Recessiva ligada ao X	70% sincinesia 30% agenesia renal unilateral
FGFR1	SK;HHIn	AD, AR, oligogênica	30% fenda palatina, lábio leporino
FGF8	SK;HHIn	AD, AR, oligogênica	fenda palatina, lábio leporino frequente
PROK2	SK;HHIn	AR, AD, oligogênica	epilepsia, distúrbios do sono, sincinesia, displasia fibrosa e obesidade
PROKR2	SK;HHIn	AR, AD, oligogênica	
NELF	SK	AD oligogênica	
CHD7	SK;CHARGE	AD	surdez e hipoplasia de canais semi-circulares
GNRHR	HHIn	AR, oligogênica	
GNRH1	HHIn	AR, AD	
KISS1R	HHIn	AR	
TAC3	HHIn	AR	Poucos casos descritos. Leve dificuldade de aprendizado
TACR3	HHIn	AR	

SK: Síndrome de Kallman, HHIn: hipogonadismo hipogonadotrófico isolado normósmico, CHARGE: síndrome definida pela presença de colobomas, anormalidades cardíacas, atresia de coana, retardo mental, anormalias auriculares e genitais, AD: autossômica dominante, AR: autossômica recessiva. Adaptado de Semple RK et al.<sup>16</sup>



## Hipopituitarismo congênito

A deficiência combinada de hormônios hipofisários (hipopituitarismo) é definida quando a produção de 2 ou mais desses hormônios está ausente ou é deficiente. A etiologia é multifatorial e pode ser secundária a um dano neurológico. Contudo, um subgrupo de pacientes desenvolve hipopituitarismo na infância e é classificado como idiopático. A etiologia genética para essas deficiências é então provável e envolve mutações em vários genes responsáveis pelo desenvolvimento hipofisário. Os fatores de transcrição HESX1, LHX3, LHX4, POU1F1, PROP1, SIX6, OTX2, PTX2, GLI2 e SOX3 desempenham um papel importante no desenvolvimento e na maturação da hipófise. Mutações nesses genes estão relacionadas com o desenvolvimento de hipopituitarismo e defeitos na linha média, como fenda palatina e displasia septo-óptica. Embora a incidência de mutações nesses genes ainda seja baixa, as linhas de pesquisas atuais buscam definir a base molecular da deficiência hormonal nessa condição clínica.<sup>17</sup>

O quadro clínico é composto por sinais e sintomas de deficiência hormonal múltipla, sendo mais frequente a deficiência de GH, de TSH e de gonadotrofinas, o que acarreta baixa estatura, atraso do desenvolvimento psicomotor, infantilismo sexual ou atraso puberal e déficit cognitivo. Além dos defeitos na linha média, algumas anormalidades oculares, tais como entropia, coloboma e distrofia pigmentar da retina, podem estar presentes.

A análise por ressonância magnética (RM) da região hipotálamo-hipofisária em pacientes portadores de hipopituitarismo congênito é uma ferramenta importante no diagnóstico, pois diversos achados, tais como hipoplasia do nervo óptico, hipoplasia hipofisária, ausência de haste, ausência de septo pelúcido e ausência ou hipoplasia do corpo caloso, têm sido demonstrados.<sup>18</sup>

## Hemocromatose e hemoglobinopatias

A hemocromatose primária ou secundária se caracteriza pelo depósito de ferro em vários tecidos corporais e está associada ao desenvolvimento de vários distúrbios endócrinos, como hipotireoidismo, *diabetes mellitus*, hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico. A talassemia é uma hemoglobinopatia hereditária que cursa com anemia crônica e necessidade de múltiplas hemotransfusões. Em consequência, o acúmulo de ferro em tecidos vitais leva ao desenvolvimento de hemocromatose e às suas complicações cardíacas, hepáticas e endócrinas. O hipogonadismo pode ser hiper ou hipogonadotrófico por acometimento de ovários ou da região hipotálamo-hipofisária.<sup>19</sup> Em pacientes com hipogonadismo hipergonadotrófico por falência ovariana primária não relacionada a autoimunidade, bem como nas portadoras de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, nas quais não se observam lesões na região hipotálamo-hipofisária, uma avaliação hematologia com dosagens de ferro sérico e ferritina pode apontar para causas relacionadas com o depósito de ferro.<sup>20</sup>

## Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia pode ocorrer por causas fisiológicas ou patológicas. As fisiológicas incluem a gestação, a estimulação do mamilo e o estresse. As principais causas de hiperprolactinemia patológica são os tumores da região selar e suprasselar, especialmente o prolactinoma, o uso de medicações como antidepressivos e antipsicóticos e o hipotireoidismo primário. Níveis de prolactina superiores a 150-200 ng/mL em mulheres não gestantes quase sempre ocorrem apenas em pacientes com prolactinomas.



Associados ao quadro de hipogonadismo, os prolactinomas > 10 mm podem induzir hipopituitarismo e sintomas neurológicos, principalmente cefaleia e diminuição do campo visual, por compressão dos tecidos adjacentes.

O aumento da prolactina sérica tipicamente induz encurtamento da fase lútea, redução dos níveis de FSH e LH, diminuição de função das células da granulosa, hipoestrogenemia e, eventualmente, amenorreia. Em homens, ocorre redução dos níveis de testosterona, redução na contagem e na motilidade dos espermatozoides. A galactorreia pode ocorrer tanto em homens como em mulheres, porém é muito mais comum no sexo feminino. A redução da libido é frequente.

### Tumores hipofisários

A presença de lesões hipofisárias ou hipotalâmicas pode ocasionar hipopituitarismo por compressão do tecido hipofisário normal. Os adenomas clinicamente não funcionantes podem ter evolução lenta, manifestando-se por sintomas de hipopituitarismo, alterações visuais e cefaleia. Assim, torna-se necessária a avaliação da região hipotálamo-hipofisária com ressonância nuclear magnética (RNM) das pacientes com quadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrófico para afastar causas tumorais. Lesões extensas da hipófise podem sofrer apoplexia.

### Síndrome de Sheehan ou apoplexia pituitária pós-parto

Caracteriza-se pela presença de hemorragia pós-parto, que leva a isquemia e necrose hipofisária. A hiperplasia fisiológica da hipófise ao final da gestação favorece a hipoperfusão tecidual em situação de vasoconstrição severa, como a que ocorre durante uma importante hemorragia no peri e no pós-parto, mesmo em situações de partos hospitalares.<sup>21</sup> Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a síndrome de Sheehan (SS) é ainda considerada uma importante causa de hipopituitarismo adquirido. O hipopituitarismo agudo pode ser suspeitado nos primeiros dias ou semanas após o parto pela falta de lactação (agalactia) e pela amenorreia persistente. No entanto, devido ao estado crônico de hipopituitarismo menos intenso apresentado por muitas pacientes, o diagnóstico é tardio, fazendo com que as manifestações das deprivações hormonais sejam tratadas de forma inadequada, não apenas em nosso meio, como em outras regiões do mundo. Assim, muitas pacientes são portadoras de anemia crônica, osteoporose e dislipidemia por ocasião do diagnóstico.<sup>22</sup>

As manifestações clínicas do hipocortisolismo por deficiência de ACTH são insidiosas e menos intensas do que na insuficiência adrenal primária. Fadiga, letargia, anorexia, redução de libido, artralgia, mialgia e perda de peso são queixas frequentes. Entre os achados laboratoriais, são comuns eosinofilia, hipoglicemia e hiponatremia.<sup>23</sup> É fundamental estabelecer o diagnóstico de deficiência de ACTH, pois situações de estresse podem precipitar uma crise de insuficiência adrenal, que, uma vez não diagnosticada, pode ser letal.

A deficiência de GH, parcial ou total, pode levar a um número considerável de efeitos adversos, incluindo diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda, elevação dos níveis séricos de LDL colesterol, diminuição da densidade mineral óssea, diminuição do bem-estar, aumento do risco de doença cardiovascular devido ao aumento dos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular (proteína C-reativa), do fibrinogênio e do fator inibidor do ativador plasminogênico (PAI-1). Estudo realizado



com indivíduos portadores de hipopituitarismo demonstrou que a presença de deficiência de GH (DGH) seria um fator determinante para o aumento da mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular quando comparados a uma população de mesma idade e mesmo sexo.<sup>24,25</sup>

Os sinais de deficiência de gonadotrofinas são marcantes na SS: amenorreia secundária de instalação precoce na história clínica das pacientes, queda de pelos corporais, ausência de libido, infertilidade, atrofia mamária, secura vaginal, dispaurenia e desenvolvimento precoce de osteoporose acentuada. Na mulher pós-menopausa com osteoporose severa e baixos níveis séricos de gonadotrofinas e IGF-I, deve-se suspeitar de hipogonadismo hipogonadotrófico, e o diagnóstico de SS deve ser pensado na presença de história prévia de partos laboriosos e agalactia.<sup>24</sup> A avaliação por imagem da região hipotálamo-hipofisária por RM revela parênquima hipofisário reduzido ou sela vazia.<sup>26</sup>

As manifestações da deficiência de hormônio tireoestimulante (TSH) são mais leves e tardias que no hipotireoidismo primário e incluem bradicardia, fraqueza, dificuldade para perder peso, pele seca e infiltrada, cabelo ressecado, fala lenta, constipação intestinal, intolerância ao frio, mialgia, artralgia, parestesias e reflexos tendinosos lentos. Anemia crônica normocítica e normocrômica é um achado laboratorial comum. Com a diminuição do *clearance* de água livre devido ao hipotireoidismo e a associação com a deficiência de ACTH, encontra-se frequentemente hiponatremia crônica. A deficiência de prolactina compromete a lactação, podendo levar a agalactia ou hipogalactia.

### Hipofisite Pós-Parto

É uma causa rara de hipopituitarismo, caracterizada pela infiltração linfocítica e pelo consequente processo inflamatório crônico associado à fibrose e ao aumento do volume hipofisário. Acomete, principalmente, o sexo feminino, sendo mais comum no final da gestação ou no período pós-parto. A presença de autoanticorpos tem sido demonstrada nesta condição, e outras endocrinopatias autoimunes podem estar associadas, principalmente à tireoidite autoimune. As pacientes acometidas tipicamente apresentam cefaleia e alterações visuais em mais de 50% dos casos. Na RM da região hipotálamo-hipofisária, podem ser observados sinais de espessamento da haste hipofisária ou massa hipofisária homogênea, mimetizando um adenoma. Raramente, pode ocorrer diabetes insípido. Alguns autores preconizam pulsos com altas doses de glicocorticoides para reduzir o efeito de massa.<sup>27</sup>

### Trauma cranioencefálico

Traumas cranianos que resultem em hemorragia ou não. Podem estar associados ao hipopituitarismo, sendo o déficit de GH o mais comumente observado. Geralmente, a evolução é crônica, e o diagnóstico, tardio. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipopituitarismo pós-trauma incluem gravidade da lesão, edema axonal difuso e choque.<sup>28</sup>

### Obesidade

A obesidade está associada à infertilidade e ao risco elevado de irregularidade menstrual e amenorreia, que não podem ser atribuídas tão somente à Síndrome de Ovários



Policísticos (SOP). Em face da epidemia atual de obesidade e da baixa prevalência de SOP na população, os efeitos da adiposidade sobre o eixo HHO vêm ganhando foco. Embora crianças obesas tenham um início mais precoce de pubarca, a progressão do desenvolvimento mamário é lenta e está relacionada com redução da secreção de LH.<sup>29</sup>

Algumas hipóteses têm atribuído esse papel às adipocinas (leptina, adiponectina, peptídeo glucagon símile -1 e grelina) que, por ação central ou periférica, interferem com a secreção hipotalâmica ou hipofisária. Uma molécula candidata é a 17OH-esteroide desidrogenase tipo V, produzida no tecido adiposo subcutâneo. A hipótese explicaria o desenvolvimento de disfunção gonadal tanto em mulheres obesas metabolicamente saudáveis quanto nas não saudáveis. As primeiras, pelo hipogonadismo induzido pelo tecido adiposo subcutâneo, e as últimas, pelo desenvolvimento de SOP relacionado com adiposidade visceral, nas quais a resistência insulínica serve como marcador clínico de irregularidade menstrual.

### Amenorreia hipotalâmica funcional

Nessa patologia, o estado hipogonadotrófico ocorre na ausência de doença orgânica ou anatômica.<sup>30</sup> As causas mais comuns estão associadas a 3 mecanismos principais: estresse, perda de peso e atividade física excessiva. Esses fatores, isolada ou frequentemente em conjunto, levam à supressão da pulsatilidade do GnRH. É comum a ocorrência de outros distúrbios endócrinos associados, como a hiperatividade do eixo corticotrófico e a hipoatividade do eixo tireotrófico.

A leptina parece ser um mediador importante na amenorreia hipotalâmica funcional,<sup>31</sup> tendo sido descrita melhora clínica nesses pacientes com a administração de leptina.<sup>32</sup> Nesse último estudo, 3 das 6 pacientes tratadas recuperaram ciclos menstruais ovulatórios com o uso de leptina recombinante.

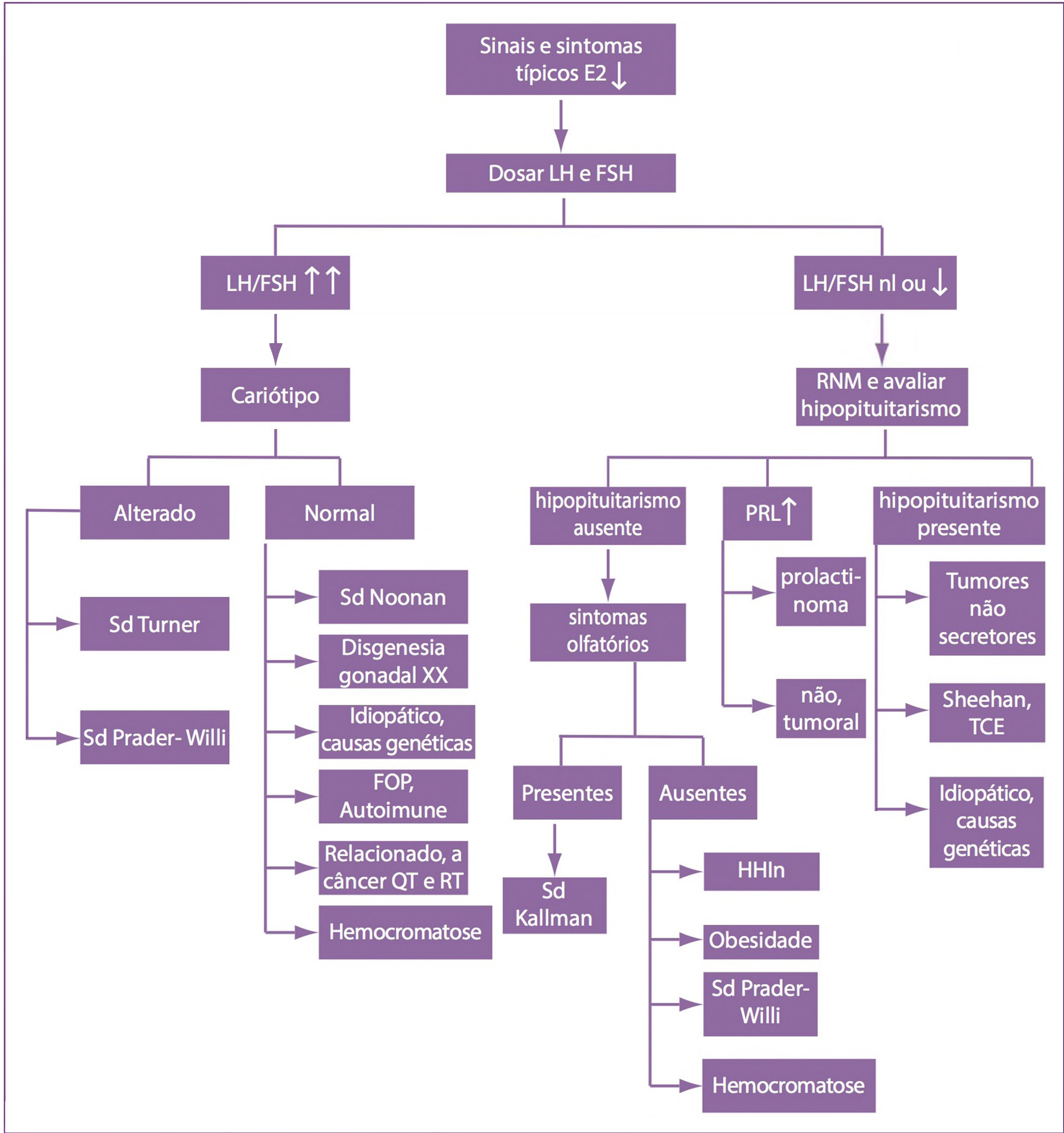
É importante notar que a amenorreia hipotalâmica funcional é um diagnóstico de exclusão. Dessa forma, a propedêutica clínica e laboratorial deve pesquisar outras causas de amenorreia por hipogonadismo hipogonatrófico.

### Síndrome de Prader-Willi

Desordem neurogenética de apresentação clínica variável que resulta da ausência de expressão paterna de genes localizados no braço longo do cromossomo 15 (15q11-q13). Afeta igualmente homens e mulheres, e sua incidência varia entre 1:10.000 a 1:20.000 nascidos vivos. O quadro clínico consiste em achados dismórficos, retardo mental, transtornos alimentares, baixa estatura, ingesta calórica elevada com obesidade severa e hipogonadismo. Muitas adolescentes e mulheres adultas portadoras de síndrome de Prader-Willi (SPW) têm puberdade e menarca espontâneas, mas evoluem para amenorreia ou oligomenorreia. No entanto, há relatos de gestação em pacientes com SPW geneticamente confirmadas, indicando que o grau de hipogonadismo é variável. Um defeito primário no ovário, especificamente na fase folicular, leva à parada de maturação dos folículos. Além disso, a disfunção hipotalâmica presente na SPW é também leve e variável (LH normal-baixo e FSH normal-alto).<sup>33</sup>

A Figura 9.2 apresenta um algoritmo de investigação diagnóstica para o hipogonadismo feminino.





**FIGURA 9.2** Algoritmo de investigação do hipogonadismo feminino.

## INDICAÇÃO E CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS E ABSOLUTAS DO TRATAMENTO

### ● Critérios de elegibilidade

A reposição de esteroides está indicada para todas as pacientes em idade correspondente a menacme, e o tratamento da infertilidade pode ser oferecido para pacientes com ovários funcionantes que não apresentem contraindicações ou riscos elevados inerentes a gravidez e parto, ou seja, para mulheres com idade entre 18 e 39 anos, não obesas, sem anormalidades uterinas, tumores ou cistos ovarianos e que desejem engravidar.



### ■ **Contraindicações absolutas**

Câncer de ovário, endométrio e a maioria dos cânceres ginecológicos, câncer de intestino, melanoma, história familiar de câncer de mama, doença benigna da mama, portadores de mutações BRCA, história prévia de tromboembolismo, varicose severa e endometriose.

### ■ **Contraindicações relativas**

Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares preexistentes e câncer de mama tratado. Em tais circunstâncias, é recomendável que a decisão do tratamento envolva a consulta de outros profissionais e que se obtenha o consentimento por escrito do paciente.<sup>34</sup>

## ■ **ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

Em condições ideais, o tratamento do hipogonadismo deve proporcionar níveis fisiológicos de estrógeno e progesterona adequados para a faixa etária da paciente, favorecendo o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, a libido e a atividade sexual satisfatória e, em casos específicos, promover a fertilidade. Deve ser seguro, favorecer o crescimento longitudinal e o desenvolvimento psicossocial das crianças, prevenir o desenvolvimento de osteoporose e não aumentar a mortalidade por outras causas.

Embora não existam esquemas terapêuticos que atendam plenamente às especificações supracitadas, na prática, o manejo terapêutico das pacientes portadoras de hipogonadismo envolve 2 aspectos: reposição de esteroides sexuais e, quando possível, tratamento da infertilidade. Para ilustrar a abordagem terapêutica do hipogonadismo hiper e hipogonadotrófico, selecionamos 2 desordens específicas por apresentarem dados mais consolidados na literatura: a ST e o hipogonadismo hipogonadotrófico na mulher adulta.

### ■ **Tratamento do hipogonadismo hipergonadotrófico em portadoras de síndrome de Turner**

#### **Reposição hormonal**

Quando os sinais de puberdade estão ausentes e FSH e LH estão bastante elevados, deve-se induzir a puberdade com estrógeno nas portadoras de ST para assegurar um desenvolvimento físico e psicológico normal, de modo que o pico de massa óssea seja alcançado no início da vida adulta. Infelizmente, em virtude do diagnóstico tardio, a maioria das pacientes é tratada com estrógeno em época bem posterior ao desejável para não provocar a parada do crescimento.

Estudos recentes apontam que o tratamento com estrógenos iniciado aos 12 anos, em pacientes tratadas com GH permite a evolução da puberdade sem interferir com a altura final.<sup>35</sup> Deve ser dada preferência às preparações transdérmicas, por serem mais fisiológicas e favorecerem melhor resposta ao GH, quando comparada às formulações orais.<sup>36-38</sup> Inicia-se o tratamento com baixas doses, aumentando gradualmente em 2-3 anos até a feminilização completa, sendo mantida a dose final até idade compatível com menopausa (Tabela 9.4).



**TABELA 9.4** Esquema de reposição hormonal em pacientes com síndrome de Turner

Idade (anos)	Comentários específicos
10 – 11	Monitorar desenvolvimento puberal espontâneo com FSH sérico e estágio de Tanner.
12 – 13	Se não há puberdade e FSH se eleva, iniciar E2 em baixas doses. Dose inicial: E2 transdérmico 6,25 µg/dia (adesivo ou gel); E2 micronizado 0,25 mg oral
12,5 – 15	Aumento trimestral da dose em 2 anos até alcançar a dose adulta. Por exemplo: 14, 25, 37,50, 75, 100, 200 µg diário via adesivo Dose adulta: E2 Transdérmico 100 µg a 200 µg; E2 Oral: 2-4 mg; EE2 20 µg; EEC 1,25 mg a 2,5 mg.
14 – 16	Iniciar P micronizada oral cíclica após 2 anos de terapia com E2 ou quando ocorrer STV. Dose adulta: 200 mg/dia por 10 dias (entre os dias 20 – 30) no ciclo mensal ou por 20 dias (entre os dias 100 – 120) no ciclo trimestral.
14 – 30	Manter doses plenas até a idade de 30 anos. Monitorar espessamento endometrial.
30 – 50	Usar a menor dose com maior proteção óssea (equivalente a 0,625 mg EEC). Monitorar dieta, exercício e fatores de risco para osteoporose. DMO e mamografia regular a partir dos 45 anos
> 50	A decisão sobre o uso de estrógeno baseia-se nos mesmos critérios da pós-menopausa normal

EEC: estrógenos equinos conjugados, E2 estradiol, EE2: etinil estradiol,  
P: progesterona micronizada, DMO: densitometria mineral óssea, STV: sangramento transvaginal.  
Adaptado de Bondy CA.<sup>39</sup>

Tratamento da infertilidade

Embora poucas pacientes apresentem gravidez espontânea, a maioria é infértil. Várias técnicas de reprodução assistida estão disponíveis hoje em dia. As mulheres com ovários funcionantes, que tenham ciclos espontâneos, podem ser orientadas a criopreservar oócitos ou a não adiar a gravidez, pelo risco de falência ovariana prematura. O implante de oócitos criopreservados da própria paciente ou embriões doados pode ser uma alternativa para as mulheres com ovários não funcionantes que desejam engravidar. Nesse caso, atenção especial deve ser dada à preparação apropriada do útero. A paciente deve estar sob terapia de reposição hormonal adequada há pelo menos 1 a 2 anos antes da transferência de oócitos ou embriões, para garantir tamanho (endométrio > 7 mm) e fluxo sanguíneo adequados ao útero. Nas condições ideais, apenas 1 embrião deve ser transferido para evitar o risco adicional de gestação múltipla.

A taxa de sucesso entre as pacientes com ST é semelhante ao observado nos demais casos de infertilidade, sem aumento na taxa de aborto. No entanto, elas apresentam maior risco de complicações maternas, atribuídas a parto cesariano (baixa estatura), maior frequência de hipertensão arterial e diabetes, maiores riscos de dilatação e dissecção da aorta. Assim, antes de programar uma gravidez, as pacientes devem ser submetidas a



uma avaliação cardiometabólica completa, incluindo ecocardiograma (ECG) e RNM do coração. Portadoras de bloqueio atrioventricular, dilatação aórtica ou antecedente de coarctação devem ser desaconselhadas a tentar engravidar. A glicemia e a função tireoideana também devem ser monitoradas. Portanto, todas as gestantes devem ser acompanhadas em um serviço terciário, por uma equipe multidisciplinar que envolva obstetras, endocrinologistas e cardiologistas especialistas em gestação de alto risco. Em muitos países, a adoção é uma opção para muitas mulheres com ST.<sup>39</sup>

## ■ Tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico na mulher adulta

### Reposição hormonal

A deficiência de gonadotrofinas é tratada com combinação de estrógeno e progesterona (ou só estrógeno em caso de pacientes hysterectomizadas). A decisão de realizar esse tipo de terapia deve ser individualizada, levando-se em consideração os riscos e os benefícios para cada paciente, bem como as queixas clínicas. As pacientes mais jovens terão maior benefício com a reposição por diminuir os riscos de osteoporose e eventos cardiovasculares. A via transdérmica é preferível para mulheres tabagistas ou que apresentam cefaleia, hipertrigliceridemia, distúrbios hepatobiliares, antecedentes de tromboembolismo. As pacientes com SS frequentemente apresentam hipertrigliceridemia e HDL baixos, que podem ser agravados com as apresentações orais.<sup>24,40</sup>

### Tratamento da infertilidade

A reposição de FSH e também de LH é necessária para promover estimulação folicular, ovulação e fertilidade em mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico elegíveis para o tratamento. Foi demonstrado que pacientes com níveis muito baixos de LH (< 1,2 UI/L) apresentam uma resposta melhor quando recebem a suplementação de ambos. Deficiências leves de LH podem apresentar resposta ao tratamento isolado com FSH.

O esquema consiste na administração diária por via subcutânea, de  $\alpha$ -lutropina 75 UI em associação ao  $\alpha$ -folitropina 75-150 UI. A dose de  $\alpha$ -folitropina pode ser aumentada até 225 UI de acordo com os níveis de estrógeno e grau de maturação folicular monitorada por ultrassom. Os ajustes são semanais, mas a duração do tratamento não pode ser superior a 3 semanas. Quando a resposta folicular for satisfatória (pelo menos 1 folículo  $\geq 17$  mm e sem hiperresposta ao tratamento, a ovulação pode ser induzida com dose única de hCG IM na dose de 10.000 UI e inseminação subsequente. Caso não ocorra gravidez, o ciclo de tratamento pode ser repetido até o total de 3 ciclos, desde que não ocorram efeitos adversos sérios, síndrome da hiperestimulação ovariano ou reação de hipersensibilidade as drogas.<sup>41</sup>

### Tratamento da hiperprolactinemia

O tratamento de escolha na maioria dos pacientes com amenorreia secundária a prolactinomas é o uso de agonistas dopaminérgicos.<sup>42</sup> A cabergolina geralmente é o agonista preferido, devido a sua melhor tolerabilidade, comodidade posológica (uso 1 ou 2 vezes por semana) e resposta terapêutica em um subgrupo de pacientes resistentes a bromocriptina. Em pacientes que não desejam engravidar, ou que tenham tumores resistentes ou sejam intolerantes aos agonistas dopaminérgicos, a reposição hormonal, conforme descrita anteriormente, é uma opção adequada, especialmente nos microadenomas. Alternativas como a cirurgia transesfenoidal ou a radioterapia ficam reservadas para casos excepcionais.



Pacientes com hiperprolactinemia de outras causas devem ser tratadas geralmente com a retirada do agente causador quando possível, como a suspensão ou a substituição do antidepressivo ou antipsicótico, por exemplo. Não sendo clinicamente possível, a alternativa seguinte é a reposição hormonal conforme descrita acima. Em último caso, pode-se tentar o uso de agonista dopaminérgico, o qual está associado a risco de piora do quadro psiquiátrico (psicose).<sup>42</sup>

### Tratamento da amenorreia hipotalâmica funcional

O foco do tratamento dessa patologia é a redução das suas causas, ou seja, a normalização da carga de atividade física, da ingesta calórica e o tratamento de eventuais distúrbios psicológicos associados.<sup>30</sup> O tratamento hormonal para reposição e/ou indução da fertilidade pode ser realizado no caso de insucesso do tratamento específico. O uso de leptina<sup>32</sup> e/ou antagonistas opioides<sup>43</sup> ainda é experimental.

## EFEITOS ADVERSOS E MANEJO

### Uso de esteroides sexuais

A maioria dos estudos sobre os efeitos da reposição hormonal avaliou pacientes na pós-menopausa ou pacientes durante a menacme em uso de contraceptivos orais. Nesse último grupo, o risco de eventos coronarianos parece estar aumentado,<sup>44</sup> porém o aumento pode não ser clinicamente significativo devido ao baixo risco basal nessas pacientes. No entanto, em pacientes com riscos adicionais como idade crescente, tabagismo, história familiar, o risco pode ser mais significativo. Embora o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica seja baixo, é importante a monitorização da pressão arterial. Há leve aumento no risco de eventos cerebrais isquêmicos e de tromboembolismo venoso. O risco de surgimento de câncer parece estar aumentado ou reduzido conforme o sítio da neoplasia, porém os estudos são conflitantes. Em geral, o risco geral de surgimento de câncer parece não estar aumentado.<sup>45</sup>

### Uso de gonadotrofinas

A síndrome de hiperestímulo ovariano é uma complicação potencialmente fatal da terapia de indução da ovulação com gonadotrofinas. Na sua forma mais grave, podem ocorrer aumento ovariano maciço, hemoconcentração e acúmulo de líquidos no terceiro espaço (ascite, hidrotórax). Esse quadro pode evoluir para insuficiência renal, choque hipovolêmico, tromboembolismo, síndrome do desconforto respiratório do adulto e eventualmente óbito. O manejo da complicação é, principalmente, de suporte, incluindo a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e das complicações agudas. Anticoagulação geralmente não é necessária, porém é importante monitorizar a coagulação devido ao risco de coagulação intravascular disseminada.

## CONCLUSÃO

O hipogonadismo feminino é uma condição endócrina facilmente detectada, que acomete pacientes de todas as idades. Seu diagnóstico diferencial amplo é desafiante para pediatras, endocrinologistas, clínicos e ginecologistas. Uma vez definida a etiologia, o tratamento apropriado promove bem-estar e alívio dos sintomas na maioria das pacientes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent A-S, et al. Minireview: The Neuroendocrine Regulation of Puberty: Is the Time Ripe for a Systems Biology Approach? *Endocrinology*. 2006; 147(3): 1166-117.
- Bulun SE, Adashi EY. The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. In: Elsevier S, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA 2008. p. 541-63.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3897-902.
- Carvalho AB, Guerra-Júnior G, Baptista MTM, Marques-de-Faria AP, Lemos-Marini SHVd, Maciel-Guerra AT. Turner syndrome: a pediatric diagnosis frequently made by non-pediatricians. *J Pediatr*. 2010; 86(2): 121-5.
- Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SCdS, Siqueira RA, Alves STdF, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55(8): 550-8.
- Kelnar CJH. Noonan Syndrome: The Hypothalamo-Adrenal and Hypothalamo-Gonadal Axes. *Horm Res*. 2009; 72(suppl 2): 24-30.
- Kousta E, Papathanasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones*. 2010; 9(3): 218-31.
- Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA, et al. Luteinizing Hormone Beta Mutation and Hypogonadism in Men and Women. *N Engl J Med*. 2007; 357: 897-904.
- Arnhold IJ, Lofrano-Porto A, Latronico AC. Inactivating Mutations of Luteinizing Hormone b-Subunit or Luteinizing Hormone Receptor Cause Oligo-Amenorrhea and Infertility in Women. *Horm Res*. 2009; 71: 75-82.
- Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncologica*. 2007; 46: 480-9.
- Wallace W, Thomson A, Saran F, Kelsey T. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62: 738-44.
- Critchley H, Bath L, Wallace W. Radiation damage to the uterus - review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil*. 2002; 5: 61-6.
- Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, DeWitt B, Buckley C-A, Ahmed S, et al. Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2007; 25: 11-5.
- Haukvik UKH, Dieset I, Bjoro T, Holte H, Fossa SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006; 1428-33.
- Lee S, Schover L, Partridge A, Patrizio P, Wallace W, Hagerty K. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917-31.
- Semple RK, Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism - novel insights and new questions. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72: 427-35.
- Romero C, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol*. 2011; 46(3): R93-R102.
- Mehta A, Hindmarsh P, Mehta H, Turton J, Russell-Eggitt I, Taylor D, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(3): 376-82.
- Sonati MF, Costa FF. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr*. 2008; 84(4 Suppl): S40-51.
- Siminoski K, D'Costa M, Walfish P. Hypogonadotropic hypogonadism in idiopathic hemochromatosis: evidence for combined hypothalamic and pituitary involvement. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1990; 13(10): 849.
- Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril*. 2005; 84(4): 975-9. Epub 2005/10/11.



22. Ozkan Y, Colak R. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26(3): 257-60. Epub 2005/07/02.
23. Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat AS, Provost N et al. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(11): 2714-5. Epub 1999/10/27.
24. Soares DV, Conceição FL, Vaisman M. Aspectos diagnósticos e terapêuticos da síndrome de Sheehan. *Arq bras endocrinol metab*. 2008; 52(5): 872-8.
25. Bulow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increased prevalence of cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(2): 574-84. Epub 2000/02/26.
26. Sherif IH, Vanderley CM, Beshyah S, Bosairi S. Sella size and contents in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 30(6): 613-8. Epub 1989/06/01.
27. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary*. 2006; 9(1): 35-45. Epub 2006/05/17.
28. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(4): 573-9. Epub 2007/11/01.
29. Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield R. LH dynamics in overweight girls with premature adrenarche and slowly progressive sexual precocity. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010.
30. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010; 363(4): 365-71. Epub 2010/07/28.
31. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*. 2003; 111(9): 1409-21. Epub 2003/05/03.
32. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004; 351(10): 987-97. Epub 2004/09/03.
33. Eldar-Geva T, Hirsch HJ, Rabinowitz R, Benarroch F, Rubinstein O, Gross-Tsur V. Primary Ovarian Dysfunction Contributes to the Hypogonadism in Women with Prader-Willi Syndrome. *Horm Res*. 2009; 72: 153-9.
34. MacLennan A. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric*. 2011; 14(4): 409-17.
35. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinology*. 2009; 161(2): 251-7.
36. Isotton AL, Wender MCO, Casagrande A, Rollin G, Czepielewski MA. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study *Eur J Endocrinol*. 2012; 166: 207-13.
37. Phelan N, Conway SH, Llahana S, Conway GS. Quantification of the adverse effect of ethinylestradiol containing oral contraceptive pills when used in conjunction with growth hormone replacement in routine practice. *Clinical Endocrinology(Oxf)* Epub ahead of print. 2011. Epub 2011 Nov 19.
38. Klaauw AAvd, Biermasz NR, Zelissen PMJ, Pereira AM, Lentjes EGWM, Smit JW, et al. Administration route-dependent effects of estrogens on IGF-I levels during fixed GH replacement in women with hypopituitarism. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157: 709-16.
39. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 10-25.
40. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006; 9(4): 335-42.
41. Kaufmann R, Dunn R, Vaughn T, Hughes G, O'Brien F, Hemsey G, et al. Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin-deficient women. *Clinical Endocrinology*. 2007; 67: 563-9.
42. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(2): 273-88. Epub 2011/02/08.



43. Leyendecker G, Waibel-Treber S, Wildt L. Pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone and oral administration of naltrexone in hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod.* 1993; 8(2):184-8. Epub 1993/11/01.
44. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7): 3863-70. Epub 2005/04/09.
45. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007; 335(7621): 651. Epub 2007/09/15.



# Hipogonadismo masculino no jovem

LUIZ AUGUSTO CASULARI  
ADRIANA LOFRANO PORTO

## INTRODUÇÃO

O hipogonadismo masculino caracteriza-se pelo comprometimento de ao menos uma das duas funções testiculares fundamentais: a produção de testosterona e a espermatogênese. As manifestações clínicas variam conforme o tipo e o grau de disfunção testicular, bem como o momento de instalação da doença ao longo da vida.

Este capítulo abrange os aspectos mais relevantes sobre apresentação clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica do hipogonadismo quando este se apresenta desde a idade puberal até a meia-idade, isto é, do adolescente ao adulto jovem. Exclui-se aqui o hipogonadismo tardio, associado à síndrome metabólica, bem como as desordens da diferenciação sexual, condições que serão abordadas em outros capítulos.

## CAUSAS

O hipogonadismo masculino é classificado conforme a causa subjacente. O hipogonadismo primário, também chamado hipogonadismo hipergonadotrófico, resulta de diferentes distúrbios que acometem diretamente os testículos, levando à baixa produção de testosterona e/ou à infertilidade. Caracteriza-se pela concentração elevada de gonadotrofinas devido à deficiência primária na capacidade de produção de espermatozoides e dos esteroides sexuais gonadais. No sexo masculino, a causa mais comum é a síndrome de Klinefelter, com prevalência estimada de 1:600 homens.<sup>1</sup>

O hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico ocorre quando há distúrbios funcionais ou anatômicos na região hipotálamo-hipofisária que comprometem a secreção das gonadotrofinas e, conseqüentemente, a função testicular. Na Tabela 10.1, estão resumidas as causas de hipogonadismo primário e secundário.



TABELA 10.1 Principais causas de hipogonadismo em homens jovens

Hipogonadismo primário ou hipergonadotrófico	
Causas Congênicas	Causas adquiridas
Síndrome de Klinefelter Mutações no receptor do LH ou do FSH Criptorquidismo Anorquia Distrofia miotônica	Orquite infecciosa Radiação Uso de agentes alquilantes e antineoplásicos Glicocorticoides Trauma Torsão testicular Orquiectomia Doenças crônicas (cirrose, insuficiência renal crônica [IRC]) Autoimune Síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/Aids)
Hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico	
Causas congênicas	Causas adquiridas
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado normósmico Síndrome de Kallmann Hipogonadismo associado a outras deficiências hipofisárias Síndrome de Prader-Willi	Hiperprolactinemia Análogos do GnRH Glicocorticoides Opiáceos Doenças crônicas (HIV, cirrose, IRC, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]) <i>Diabetes mellitus</i> Cistos e tumores hipotálamo-hipofisários Hemocromatose Sarcoidose Tuberculose hipofisária Trauma Idiopático

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

IMPORTANTE

O hipogonadismo masculino em geral é facilmente reconhecido, a partir de anamnese e exame físico cuidadosos, e pode ser confirmado por meio de exames laboratoriais apropriados.

Os principais sinais clínicos decorrentes do comprometimento da espermatogênese são infertilidade e volume testicular diminuído. A produção deficiente de testosterona associa-se a manifestações clínicas diversas, que variam conforme o



momento de instalação do hipogonadismo ao longo do desenvolvimento do sistema reprodutivo. Assim, diante de um adolescente ou adulto com sinais e sintomas sugestivos de hipogonadismo, o clínico deverá, inicialmente, realizar anamnese e exame físico detalhados e direcionados à aquisição de informações a respeito das etapas do desenvolvimento sexual e dos sintomas presentes.

Na maioria das vezes, o hipogonadismo é suspeitado na adolescência, quando ocorre deficiência completa ou parcial do desenvolvimento puberal. Nessa situação, evidencia-se infantilismo sexual com maturação ausente ou incompleta da genitália externa, pelos corporais e faciais escassos, timbre de voz fino, proporções eunucoides, baixa massa óssea e reduzido desenvolvimento muscular.

Por outro lado, quando o hipogonadismo se inicia após a puberdade ter sido completada, predominam sinais e sintomas relacionados com a deficiência adquirida de testosterona, como a diminuição da libido e da energia, além do humor deprimido que ocorrem precocemente, já nas primeiras semanas de instalação, mas são inespecíficos. A longo prazo, em indivíduos não tratados, verifica-se redução dos pelos sexuais e dos pelos corporais andrógeno-dependentes, redução do hematócrito, da força e da massa muscular, bem como da densidade mineral óssea. Infertilidade também constitui um sinal clínico frequente. A ginecomastia pode estar presente, mas é mais comum no hipogonadismo primário.<sup>2,3</sup>

Ao exame físico, devem-se observar detalhadamente os caracteres sexuais primários (desenvolvimento genital) e secundários, tais como pelos pubianos, corporais e faciais. No adolescente, é essencial analisar o grau de desenvolvimento puberal segundo os estágios de Tanner, a fim de caracterizar o atraso do desenvolvimento sexual em relação à idade cronológica. Além disso, observam-se a proporção dos segmentos corporais superior e inferior e a presença de ginecomastia. O aspecto eunucoide caracteriza-se por envergadura 5 cm maior do que altura e segmento inferior (medida-púbis) maior 2 cm em relação ao segmento superior (medida púbis até o alto da cabeça). Está relacionado com a deficiência de testosterona e estradiol durante o desenvolvimento puberal, o que resulta em atraso no fechamento epifisário com crescimento prolongado dos ossos longos, sob efeito do hormônio de crescimento.<sup>3</sup>

Em homens adultos que desenvolvem hipogonadismo após a puberdade, os achados ao exame físico podem ser discretos ou mesmo ausentes. A diminuição progressiva dos pelos sexuais e corporais e da massa muscular ocorre tardiamente, às vezes vários anos após o início do hipogonadismo, e não há alteração da proporção corporal.

## ■ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Frente à suspeita clínica de hipogonadismo em adolescentes ou homens jovens, recomenda-se inicialmente a determinação das concentrações plasmáticas de testosterona total e gonadotrofinas hipofisárias (hormônio luteinizante [LH] e hormônio folículo estimulante [FSH]), além da avaliação da espermatogênese, por meio de espermograma. A redução do número de espermatozoides no sêmen e/ou da concentração de testosterona total confirma o diagnóstico.



A medida da testosterona plasmática total é considerada o teste mais importante para o diagnóstico de hipogonadismo. Geralmente, reflete com acurácia satisfatória a secreção total de testosterona pelo testículo e representa o conteúdo total de testosterona circulante, isto é, a fração livre mais a fração ligada a proteínas plasmáticas. Pode ser determinada por radioimunoensaio, ensaios imunométricos ou por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, sendo esse o método mais acurado, porém de elevado custo. Diversos ensaios automatizados estão disponíveis comercialmente e apresentam acurácia satisfatória para distinção entre os estados de hipogonadismo e eugonadismo.<sup>4,6</sup> Para a maioria dos ensaios laboratoriais disponíveis na prática clínica, a faixa de normalidade situa-se em torno de 300 a 800 ng/dL.<sup>2</sup>

A interpretação das medidas de testosterona total em homens jovens deve levar em conta variações circadianas, com pico no início da manhã e nadir no início da noite. Além disso, algum grau de flutuação também é observado em homens normais, em um mesmo período do dia. Atualmente, está bem definido que a determinação da testosterona total deve ser realizada a partir de amostra sanguínea colhida no início da manhã. Além disso, recomenda-se repetir a dosagem quando a concentração inicial encontra-se reduzida, isto é, abaixo de 300 ng/dL na maioria dos ensaios disponíveis. Assim, pelo menos duas medidas de testosterona total abaixo do limite inferior da normalidade são necessárias para o diagnóstico definitivo do hipogonadismo.

A determinação direta da concentração plasmática de testosterona livre não é necessária na maioria das vezes e, quando indicada, deve ser feita por método de diálise de equilíbrio, o qual constitui padrão-ouro, porém ainda se apresenta pouco disponível em laboratórios comerciais. Alternativamente, há a possibilidade de se dispor de uma medida indireta da concentração de testosterona livre, calculada a partir das concentrações de testosterona total, globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG: Sex Hormone Binding Globulin) e albumina plasmática. Para sua interpretação, é necessário conhecer a equação empregada nessa estimativa, bem como padronizar e comparar os resultados com os valores de normalidade definidos pelo laboratório responsável pelo ensaio. Outros métodos análogos não foram validados e não se correlacionam com os resultados obtidos por diálise de equilíbrio.<sup>2,5</sup>

Sendo assim, na prática, na maioria das vezes, a determinação da testosterona livre de maneira indireta, por meio da testosterona livre calculada, apenas se justifica na suspeita de alterações nos níveis da SHBG. Dentre as mais comuns, inclui-se a diferenciação entre hipogonadismo associado à obesidade e hipogonadismo associado ao envelhecimento, quando essa proteína encontra-se diminuída ou levemente aumentada, respectivamente.<sup>7</sup>

Além disso, encontra-se cada vez mais difundido o uso da concentração plasmática de testosterona biodisponível, que consiste das frações livre e ligada fracamente à albumina (excluindo a fração ligada à SHBG). A testosterona biodisponível pode ser determinada diretamente, pelo método de precipitação por sulfato de amônio, ou também pode ser calculada a partir das concentrações de testosterona total e SHBG. Esse parâmetro também parece refletir de maneira acurada o estado androgênico em um indivíduo.<sup>8</sup>



## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A determinação das concentrações plasmáticas de LH e de FSH possibilita a diferenciação entre hipogonadismo primário e secundário. No hipogonadismo primário, a concentração plasmática de testosterona é baixa na presença de concentrações elevadas de LH e FSH, caracterizando a disfunção testicular primária. Ao contrário, no hipogonadismo associado à disfunção hipotálamo-hipofisária (secundário), as concentrações de LH e FSH estão reduzidas ou inapropriadamente normais frente às baixas concentrações plasmáticas de testosterona.

Para o diagnóstico diferencial entre as diversas causas de hipogonadismo, é essencial que, durante a anamnese, o clínico exclua a presença de doenças sistêmicas, distúrbios alimentares, atividade física excessiva, uso de medicamentos, tais como glicocorticoides e opiáceos, e uso de drogas de abuso, que potencialmente alteram o metabolismo ou a produção da testosterona.<sup>2</sup>

No hipogonadismo hipergonadotrófico, costuma ocorrer comprometimento mais significativo da espermatogênese em relação à produção de testosterona. Embora várias doenças testiculares comprometam tanto a função dos túbulos seminíferos quanto a função das células de Leydig, o dano à espermatogênese parece ser mais intenso e precoce. Assim, a contagem de espermatozoides pode ser baixa ou ausente em conjunto com a concentração normal ou elevada de FSH, enquanto a concentração plasmática de testosterona pode permanecer normal. Essa situação ocorre com frequência na síndrome de Klinefelter, caracterizada por disgenesia de túbulos seminíferos, e pode perdurar por vários anos até a deficiência androgênica tornar-se clinicamente aparente, a despeito da presença de testículos de volume muito reduzido.<sup>1</sup>

De maneira semelhante, no hipogonadismo hipergonadotrófico, a probabilidade de ocorrência de ginecomastia é maior. Isso ocorre possivelmente devido ao efeito estimulatório das altas concentrações de gonadotrofinas sobre a aromatase testicular, na presença de capacidade limitada de produção de testosterona pelas células de Leydig. Assim, há um aumento da conversão intratesticular de testosterona em estradiol, induzida pela aromatase, com secreção aumentada de estradiol em detrimento à de testosterona.

Ao diagnosticar um paciente com hipogonadismo hipergonadotrófico, a realização do cariótipo é importante para excluir ou não a síndrome de Klinefelter, principalmente em homens pós-púberes com volume testicular menor do que 6 mL. Indivíduos portadores dessa condição beneficiam-se de aconselhamento genético e seguimento clínico de condições metabólicas e cardiovasculares concomitantes. Ocasionalmente, pacientes com mosaicismo (cariótipo 46,XY/47,XXY) podem apresentar volumes testiculares superiores.<sup>9</sup>

Já nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, mais comumente ocorre redução proporcional, tanto na produção de testosterona quanto na espermatogênese. Quando a condição é identificada em homens jovens, é necessária avaliação direcionada à identificação da etiologia, com o objetivo de afastar a existência de tumores hipofisários, hiperprolactinemia, hemocromatose e outras doenças infiltrativas, apneia obstrutiva do sono, dentre outros. Ocasionalmente, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode estar associado a condições genéticas, tais como a síndrome de Kallmann e o hipogonadismo hipogonadotrófico congênito normósmico, nos quais há hipofunção isolada do eixo gonadotrófico, com ou sem manifestações fenotípicas sistêmicas,



porém sem comprometimento dos demais eixos hormonais do sistema hipotálamo-hipofisário (Tabela 10.2).

**TABELA 10.2** Características fenotípicas sugestivas de algumas causas de hipogonadismo em homens jovens

	Apresentação	Características fenotípicas
Síndrome de Klinefelter	Infância, adolescência ou idade adulta	Infantilismo sexual, micropênis, criptorquidismo variável, testículos pequenos e de consistência firme, disfunção neurocognitiva, ginecomastia, varizes membros inferiores
Síndrome de Kallmann	Adolescência ou idade adulta; raramente no período neonatal	Infantilismo sexual, micropênis, criptorquidismo variável (uni ou bilateral), anosmia ou hiposmia, fenda palatina, malformações renais, hipoacusia, sincinesia bimanual
Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado normósmico	Adolescência ou idade adulta; raramente no período neonatal	Infantilismo sexual, micropênis, criptorquidismo variável, olfato normal
Hipogonadismo adquirido (hipo ou hipergonadotrófico)	Idade adulta	Desenvolvimento genital normal, redução de pelos corporais, ginecomastia variável, infertilidade

Na presença de hipogonadismo hipogonadotrófico, devem-se solicitar medidas de prolactina e saturação de transferrina, que avaliam a presença de hiperprolactinemia e hemocromatose respectivamente. Avaliação da função hipofisária anterior, por meio das dosagens basais de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), cortisol, hormônio tireoestimulante (TSH) e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), deve ser realizada sempre que as concentrações de testosterona total estiverem abaixo de 150 ng/dL, o que sugere hipogonadismo hipogonadotrófico severo. Nessa situação e na presença de pan-hipopituitarismo, hiperprolactinemia persistente ou sintomas relacionados com a possível expansão tumoral, como cefaleia e alterações visuais, avaliação por imagem da região hipotálamo-hipofisária também está indicada, por meio de ressonância magnética nuclear (RMN).<sup>10</sup>

**TRATAMENTO DO HIPOGONADISMO DE INÍCIO NA INFÂNCIA OU NA ADOLESCÊNCIA OU NO PERÍODO PÓS-PUBERAL EM HOMENS JOVENS**

A modalidade de tratamento do hipogonadismo varia de acordo com a função que necessita ser restabelecida. Caso haja comprometimento irreversível das funções



testiculares, a reposição com testosterona é imperativa. Quando a fertilidade é desejada, o uso de outras modalidades terapêuticas, como a administração de gonadotrofinas, pode ser necessário.

## ■ REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA

Recomenda-se a reposição com formulações farmacêuticas de testosterona em homens com sinais e sintomas inequívocos de hipogonadismo. Os objetivos da reposição em jovens com hipogonadismo incluem a indução e a manutenção das características sexuais secundárias, a melhora da função sexual, o restabelecimento da sensação de bem-estar geral e, em longo prazo, a prevenção da osteoporose.<sup>2,11,12</sup>

A finalidade é possibilitar oferta suficiente de testosterona aos tecidos em que ela exerce suas funções biológicas, o mais próximo possível do que é encontrado em indivíduos normais. Com a reposição adequada, pleiteiam-se atividade e comportamento sexual normais, com resposta sexual adequada aos estímulos eróticos e manutenção da frequência e da duração das ereções noturnas.<sup>13-16</sup>

A reposição proporciona aumento de pelos nos locais sensíveis à ação dos andrógenos, como barba, axila e púbis, os quais são importantes para a identificação sexual do homem. Aumento da massa e do metabolismo muscular, com redução da gordura corporal e modificação em sua distribuição, com restauração da aparência corporal masculina são observados.<sup>14,17</sup>

## ■ Contraindicações

As contraindicações ao tratamento com testosterona são semelhantes às aquelas para homens mais idosos, com ênfase na presença de câncer de mama e próstata. Sintomas sugestivos de obstrução urinária moderada a grave (escore IPSS - *International Prostate Symptoms Score* >19), presença de nódulo prostático palpável e/ou PSA (*Prostate-Specific Antigen*) maior que 4 ng/mL ou maior que 3 ng/mL em homens com alto risco de câncer de próstata (negros ou homens com história familiar de câncer de próstata em parentes de primeiro grau) também constituem contraindicações à reposição androgênica. Além disso, o tratamento com testosterona também não está recomendado na presença de policitemia, definida por hematócrito acima de 50%, apneia obstrutiva do sono severa não tratada e insuficiência cardíaca congestiva mal controlada.<sup>2,11</sup>

### IMPORTANTE

Em pacientes selecionados que desejam fertilidade, o tratamento com testosterona isoladamente não é indicado, pois interfere negativamente na espermatogênese.

## ■ Formulações de testosterona

A escolha deve ser feita em comum acordo com o paciente, levando em consideração aspectos farmacocinéticos, comodidade no tratamento e custo. A seguir, apresentam-se as formulações farmacêuticas de testosterona (T) disponíveis no Brasil e de maior utilização. Aos interessados em obter mais informações sobre outras formulações, sugere-se consultar as revisões de Snyder *et al.*<sup>11</sup> e Bhasin *et al.*<sup>2</sup>



## Ésteres de testosterona

Devido à esterificação no grupo 17-beta-hidroxil da testosterona, esses produtos são mais lipofílicos do que o hormônio natural. A injeção intramuscular produz a sua estocagem e liberação gradual do veículo à base de óleo, o que prolonga a presença da testosterona no sangue.<sup>11,18,19</sup> Constituem o enantato de testosterona e o cipionato de testosterona, sendo que apenas o cipionato encontra-se comercialmente disponível no Brasil.

### Cipionato de testosterona

A apresentação comercial inclui embalagem com 3 ampolas (de 2 mL) de 200 mg cada. Pode ser administrada meia ampola (100 mg) a cada 7 dias ou 1 ampola, a cada 14 dias. Após a aplicação intramuscular da dose de 200 mg, a testosterona atinge concentrações no sangue acima do limite superior do normal entre o segundo e quarto dias e diminui gradualmente para os limites de normalidade até o final do intervalo entre as doses (14 dias), quando se situa próximo ao limite inferior da normalidade. As concentrações de dehidrotestosterona (DHT) e estradiol (E2) aumentam em proporção ao aumento das concentrações de testosterona, mas as relações T:DHT e T:E2 não se alteram.<sup>2,11,19</sup> As vantagens dessa formulação são o custo baixo, a correção dos sintomas de deficiência androgênicas e a possibilidade de se flexibilizar a dosagem, sem a necessidade de aplicações diárias. As desvantagens são a necessidade da administração intramuscular e flutuações nas concentrações plasmáticas de testosterona, gerando uma situação não fisiológica.<sup>2,18,19</sup> A monitorização do tratamento é feita por meio da dosagem de testosterona plasmática no sétimo dia após a aplicação, a qual deve estar em valor próximo à média da normalidade para homens jovens saudáveis, preferencialmente entre 350 e 750 ng/dL. É necessário procurar flutuações da libido e do humor para adequar a dose.<sup>2,11,18,19</sup>

### Mistura de ésteres de testosterona

A apresentação comercial, para uso intramuscular, inclui embalagem de 1 ampola com 250 mg de testosterona divididos entre os seguintes ésteres: propionato (30 mg), fenilpropionato (60 mg), isocaproato (60 mg) e decanoato (100 mg). Geralmente é administrado a cada 3 semanas.

### Undecanoato de testosterona

Ampola de 1.000 mg em solução oleosa injetável de 4 mL (250 mg/1 mL). É comercializado no Brasil e na Europa, mas não nos Estados Unidos, sendo indicado para reposição em homens com idade superior a 18 anos. Deve ser aplicado sempre intramuscular e muito lentamente, porque pode desencadear necessidade de tossir, aumento de tosse e dificuldade respiratória logo após a injeção. As primeiras 2 aplicações devem ter um intervalo de 6 semanas, e as seguintes, a cada 10 a 14 semanas. A monitorização e a individualização da dose serão de acordo com a concentração da testosterona ao final de cada intervalo de tratamento (10 a 14 semanas pós-dose). Caso a testosterona plasmática esteja acima ou abaixo dos limites de normalidade, deve-se aumentar ou diminuir o intervalo de tempo entre as aplicações. As concentrações de testosterona são mantidas normais na maioria dos homens. A DHT e o E2 aumentam em proporção ao aumento das concentrações de testosterona. Contudo, as relações DHT:T e T:E2 não se alteram. A principal vantagem é o maior intervalo de tempo sem necessidade



de aplicação. As desvantagens são a necessidade de volume grande de líquido aplicado (4 mL) e o sintoma de tosse em alguns homens, além da dificuldade de flexibilizar as doses devido à sua longa ação.<sup>2</sup>

### Gel de testosterona

Não há apresentação comercial disponível atualmente no Brasil. Nos Estados Unidos e na Europa, está disponível nas formas de sachês, tubos e bisnagas, com 5 g a 10 g de gel a 1%, o que permite a dose de 50 mg a 100 mg de testosterona por dia. Fornece concentrações mais fisiológicas de testosterona e E2. As concentrações de DHT são maiores, mas a relação T:DHT é menor do que em homens normais. Corrige os sintomas de deficiência de andrógenos, possibilitando flexibilização da dose, fácil aplicação e boa tolerabilidade da pele. As desvantagens são a potencial possibilidade de transferência para a mulher e a criança pelo contato da pele; portanto, deve-se cobrir o local da aplicação quando estiver em contato com elas. Pequena irritação da pele pode ocorrer, assim como moderadamente altas concentrações de DHT. As concentrações de testosterona plasmáticas são mantidas quando o local da aplicação é lavado somente após 4 a 6 horas da aplicação. A monitorização deverá ser feita por meio de dosagem de testosterona 1 semana após ter sido iniciada a reposição, com o objetivo de mantê-la próxima à média normal.<sup>2,11,18</sup>

## ■ MONITORIZAÇÃO E SEGUIMENTO CLÍNICO DO PACIENTE EM TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO ANDROGÊNICA

O objetivo do tratamento androgênico é manter as concentrações plasmáticas de testosterona o mais próximo possível da média da normalidade, idealmente entre 400 e 700 ng/dL.<sup>2,11</sup>

Após iniciada a reposição hormonal, todo indivíduo deverá ser acompanhado a cada 3 a 6 meses, para avaliação da melhora dos sintomas e possíveis efeitos adversos. Além disso, em adolescentes e adultos jovens com hipogonadismo iniciado no período puberal ou pré-puberal, deve-se monitorar o processo de crescimento e desenvolvimento. A concentração de testosterona também deve ser avaliada após 3 meses do início do tratamento, e o esquema terapêutico, ajustado, conforme a necessidade.

Em homens jovens, a prevalência de câncer de próstata e demais alterações que contraindiquem ou limitem o tratamento é baixa, porém eventualmente devem ser reconhecidas de imediato. Recomenda-se a dosagem inicial do PSA aos 40 anos e, a partir do valor obtido nesse momento, é definida a frequência da monitorização. Homens com 40 anos ou mais que apresentam PSA basal maior que 0,6 ng/mL devem ser submetidos a exame digital da próstata e determinação seriada do PSA aos 3 e 6 meses após o início da reposição. O risco de câncer de próstata pode ser estimado utilizando ferramentas para cálculo disponíveis na internet (<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>) e leva em conta idade, raça, história familiar, dentre outros fatores de risco. Apesar da baixa incidência de complicações graves em pacientes jovens, a monitorização do risco de câncer de próstata deve ser prioritária, particularmente em homens com mais de 40 anos.<sup>2</sup>

Para mais informações a respeito da monitorização em homens acima de 40 anos ou com alto risco, recomenda-se consultar Bhasin *et al.*<sup>2</sup> disponível em <http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/FINAL-Androgens-in-Men-Standalone.pdf>.



É recomendado avaliar hematócrito e hemoglobina antes e após 3 e 6 meses de tratamento, em seguida, uma vez ao ano. Se o hematócrito for maior que 54%, recomenda-se interromper a reposição e avaliar a presença de hipóxia e apneia do sono, reiniciando-se a reposição com dose menor do que a anterior.<sup>11,18,19</sup>

Efeitos adversos incluem aumento de peso, acne, seborreia, calvície, maior frequência de ereções, priapismo, apneia do sono, nervosismo, depressão, hostilidade, câimbras, icterícia e alterações das provas de função hepática, em graus variáveis, porém, raramente, comprometem o tratamento. Nos casos de formulações injetáveis, pode ocorrer dor, equimose, edema e infecção no local de aplicação.<sup>2,11,18</sup>

A testosterona pode aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina, as concentrações plasmáticas de anti-inflamatórios, como a oxifenilbutazona, e os efeitos de anti-coagulantes.<sup>18</sup>

## ■ TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM PACIENTES COM HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO

As gonadotrofinas, FSH e LH, são necessárias para a iniciação e a manutenção da espermatogênese. Em pacientes com secreção deficiente de gonadotrofinas, a utilização de reposição androgênica isolada é efetiva na melhoria dos sintomas do hipogonadismo, além de ser fácil e com preço acessível. Contudo, o uso continuado da testosterona ocasiona diminuição ainda maior do volume testicular, comprometendo a produção de espermatozoides e a fertilidade.

Alternativas estudadas para manutenção da produção de testosterona, aumento ou manutenção do volume testicular e iniciação e manutenção da espermatogênese incluem: a) gonadotrofina coriônica humana (hCG);<sup>20-22</sup> b) gonadotrofina menopáusica humana (hMG, que inclui frações variáveis de FSH e LH);<sup>20,21</sup> c) FSH recombinante humano<sup>20,22-24</sup> e d) hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH).<sup>20</sup> Outras alternativas que vêm ganhando importância crescente são o uso dos antagonistas fracos do receptor estrogênico, clomifeno e enclomifeno e inibidores da aromatase.<sup>25,26</sup>

Fatores que influenciam um melhor prognóstico para o tratamento com gonadotrofinas incluem o hipogonadismo parcial, isto é, com volume testicular  $\geq 6-8$  mL e concentração detectável de FSH e inibina B, e ausência de criptorquidia. No hipogonadismo hipogonadotrófico iniciado antes da puberdade ou no período peripuberal, um estudo mostrou que o tratamento prévio com testosterona parece resultar em resposta espermatogênica mais lenta ao tratamento com gonadotrofinas, enquanto o tratamento inicial com gonadotrofinas levou a resposta mais rápida.<sup>27</sup>

## ■ Gonadotrofinas

Em homens com infertilidade secundária à deficiência de gonadotrofinas, o uso terapêutico de hCG, por seu efeito semelhante ao do LH e meia-vida mais longa, estimula as células de Leydig e aumenta a produção intratesticular de testosterona de maneira dose-dependente. O aumento da testosterona intratesticular exerce estímulo parácrino às células de Sertoli e células germinativas.<sup>28</sup> Em alguns pacientes com secreção endógena residual de FSH, hCG isoladamente pode ser suficiente para estimular a espermatogênese. Por outro lado, FSH isoladamente não é efetivo.



Nesse sentido, efeitos mais consistentes têm sido obtidos por meio da associação de hCG com FSH recombinante humano. Vários esquemas têm sido propostos para estimulação da espermatogênese. O mais aceito atualmente emprega doses iniciais de 2.000 UI de hCG urinário, por via intramuscular, ou hCG recombinante, por via subcutânea, 3 vezes por semana. Essa dose é ajustada a cada 1 a 2 meses, conforme a concentração de testosterona plasmática e, quando esta estabiliza entre 400 e 800 ng/dL, o espermograma passa a ser avaliado a cada 1 a 3 meses. A maioria dos pacientes atinge contagem de espermatozoides normal ( $> 40$  milhões/volume ejaculado ou  $> 15$  milhões/mL) entre 6 e 24 meses de tratamento. Quando a contagem de espermatozoides não atinge pelo menos 7,5 milhões/mL entre 12 e 24 meses, adiciona-se ao esquema terapêutico FSH recombinante, em doses entre 150 e 300 unidades, via subcutânea, em dias alternados, por cerca de 18 meses. Observou-se resposta espermatogênica adequada em 46,2% a 88,9% dos homens tratados.<sup>11,22-24</sup>

Alternativamente, pode-se adicionar hMG ao hCG, em vez do FSH recombinante, com custo bem mais acessível. A dose inicial é de 75 unidades, 3 vezes por semana, e pode ser aumentada para 150 U/semana.

Se a gestação não ocorre em 6-12 meses após adequação do espermograma, o paciente é encaminhado para reprodução assistida.

### ■ Antagonistas do receptor estrogênico

Com base nos efeitos de retroalimentação dos estrógenos no sistema hipotálamo e hipófise, tem sido de grande interesse a ação dos antagonistas do estrógeno na promoção da espermatogênese e na capacidade reprodutiva masculina.<sup>25,26</sup>

É bem estabelecido o uso de antagonistas fracos dos receptores estrógenos na indução da ovulação em mulheres com anovulação crônica. Embora seu efeito no estímulo à produção de FSH, LH e testosterona ainda não tenha sido demonstrado de maneira inequívoca em estudos iniciais, várias observações recentes mostram que o clomifeno e seus derivados podem restaurar a função gonadal em um grupo de homens com hipogonadismo. O clomifeno é um fármaco não esteroide, ativo por via oral e relacionado com o diestilbestrol. Ele estimula a liberação das gonadotrofinas por competir com o estradiol nos receptores hipotalâmicos, neutralizando a retroalimentação negativa sobre o GnRH. Esse aumento nas gonadotrofinas e da testosterona poderia melhorar a contagem, a motilidade e a morfologia dos espermatozoides.<sup>25</sup>

### ■ Inibidores da aromatase

A presença de aromatase e receptores de estrógenos nas células de Leydig e de Sertoli, nos espermatócitos, espermátides e espermatozoides, sugere que os estrógenos tenham ação importante no sistema reprodutor masculino.<sup>25</sup>

O estrógeno exerce potente efeito negativo na liberação das gonadotrofinas. A testosterona, por outro lado, é transformada em estrógeno pela ação da aromatase. Assim, o bloqueio da aromatase ocasiona aumento do LH, do FSH e da testosterona.<sup>29,30</sup>

Os inibidores da aromatase não esteroides são o anastrozol, o letrozol e a testolactona. Sua utilização no tratamento do hipogonadismo masculino ainda necessita de maiores estudos, principalmente em relação aos efeitos em longo prazo. São bem tolerados e diminuem a relação estradiol/testosterona em 77% dos homens.<sup>29,30</sup> Isso porque a inibição da aromatase é dose-dependente, e a supressão da aromatase é menor no testículo em comparação aos tecidos muscular e adiposo, o que explica a ação parcial no homem.



Devido ao seu modo de ação, os inibidores da aromatase estão limitados para aumentar a testosterona em homens com baixas concentrações desse hormônio e com alguma função residual do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, preferencialmente naqueles com disfunção combinada hipotalâmica e testicular.<sup>26</sup>

Em homens com obesidade grave, a inibição da aromatase ocasionou normalização da testosterona, aumento da espermatogênese, restauração da fertilidade e melhora da sensibilidade à insulina e da perda de peso.<sup>31,32</sup>

O tratamento prévio com inibidor da aromatase em paciente com síndrome de Klinefelter resultou em recuperação de espermatozoides por extração intratesticular.<sup>33</sup>

Apesar de promissor, o uso de inibidores da aromatase no tratamento da infertilidade em homens jovens com hipogonadismo ainda não está definido na rotina clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and post-natal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(2): 622-6.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2536-59.
3. Snyder PJ, Matsumoto AM, Kirkland JE. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. Uptodate 2012.
4. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Endocrinol Metab.* 2011; 25: 251-70.
5. Bhasin S, Zhang A, Coviello A, Jasuja R, Ulloor J, Singh R, et al. The impact of assay quality and reference ranges on clinical decision making in the diagnosis of androgen disorders. *Steroids.* 2008; 73: 1311-7.
6. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 405-13.
7. Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swedloff RS, Wang C, et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73(3): 382.
8. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(10): 3666.
9. Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 239-50.
10. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, Kan P, Alloo R. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol.* 1996; 155: 529-33.
11. Snyder PJ, Matsumoto AV, Martin KA. Testosterone treatment of male hypogonadism. Uptodate 2012.
12. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2670.
13. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Crapo L, Davidson JM. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 557-62.
14. Wang C, Swedloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, Matsumoto AM, Weber T, Berman N. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. Testosterone Gel Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2839-53.
15. Carani C, Scuteri A, Marrama P, Bancroft J. The effects of testosterone administration and visual erotic stimuli on nocturnal penile tumescence in normal men. *Horm Behav.* 1990; 24: 435-41.



16. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 792-7.
17. Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, Veldhuis JD, Urban RJ. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body proteinkinetics, strength, and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 1886-92.
18. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement and recommendations for monitoring. *New Engl J Med.* 2004; 350: 482-92.
19. Beg S, Al-Khoury L, Cunningham GR. Testosterone replacement in men. *Curr Opinion Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 364-70.
20. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Kallmann syndrome. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Gene Reviews* [Internet] updated 2011 Aug 18.
21. Yang L, Zhang SX, Dong Q, Xiong ZB, Li X. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol.* 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]
22. Sinisi AA, Esposito D, Bellastella G, Maione L, Palumbo V, Gandini L, et al. Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33: 618-23.
23. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S, et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; Gonal-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2009; 92: 979-90.
24. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril.* 2009; 92: 594-604.
25. Carreau S, Wolczynski S, Galeraud-Denis I. Aromatase, oestrogens and human male reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010; 365: 1571-9.
26. De Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 93.
27. Liu PY, Baker HW, Jayadev V. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 801.
28. Roth MY, Page ST, Lin K, Anawalt BD, Matsumoto AM, Snyder CN, et al. Dose-dependent increase in intratesticular testosterone by very low-dose human chorionic gonadotropin in normal men with experimental gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3806-13.
29. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3324-8.
30. T'sjoen GG, Giagulli VA, Delva H, Crabbe P, De Bacquer D, Kaufman JM. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5717-22.
31. de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 211-5.
32. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism.* 2003; 52: 1126-8.
33. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol.* 2009; 182: 1108-13.



# Irregularidade menstrual: da menarca ao climatério

ERIKA MENDONÇA DAS NEVES  
ANGELA MAGGIO DA FONSECA  
VICENTE RENATO BAGNOLI

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de intervalos menstruais regulares aponta para a existência de um competente sistema neuroendócrino ovariano e canalicular, capaz de favorecer o desenvolvimento puberal, a periodicidade dos ciclos e o sucesso reprodutivo.

Espera-se que até os 14 anos de idade ocorra a menarca (primeiro evento menstrual), independentemente do desenvolvimento puberal, ou até os 16 anos de idade, quando houver atingido estágio ideal de caracterização sexual secundária. A partir desse marco, inicia-se a menacme – período reprodutivo da mulher – que irá até a menopausa.<sup>1</sup>

## IMPORTANTE

A menstruação é definida como sangramento genital periódico, cujo intervalo varia de 25 a 35 dias. A duração habitual da menstruação é de 4 a 6 dias, podendo variar de 2 ou até 8 dias de duração em algumas mulheres. O volume menstrual normal é de 30 mL a 80 mL, sendo que maior que 80 mL é considerado anormal.<sup>2-5</sup>

Sangramento genital em pré-puberes pode apresentar variadas causas, mas, em geral, é pequeno o volume de perda, sem repercussão sistêmica. Ocorre, por exemplo, por ocasião do uso local de estrógenos para tratamento de sinéquias de pequenos lábios, lesões vulvares pruriginosas (líquen escleroso, vulvovaginite por leveduras, trichomonas e enteróbios vermiculares), hemangioma de vulva que sofre atrito, traumatismos genitais acidentais (hematomas, lacerações até mesmo lesão em empalamento de conseqüências graves), abuso sexual (hematomas e lacerações). A principal causa de sangramento genital em meninas é o prolapso de uretra por eversão da mucosa uretral, que responde ao tratamento com estrógenos locais por 1 semana ou cirurgicamente, no insucesso da conduta clínica. Da mesma forma, no prolapso, o sangramento de carúncula uretral tem boa resposta com estrógeno tópico.<sup>6</sup>

## TIPOS DE IRREGULARIDADES MENSTRUAIS

Devido à falha na maturidade do sistema hipotálamo-hipófise-ovários em adolescentes, não é rara a ocorrência de sangramento uterino anormal (por insuficiência da fase



lútea ou ciclos anovulatórios) até 2 anos após a menarca, quando, então, o eixo atinge estabilidade funcional, na ausência de outras entidades nosológicas.<sup>2</sup>

O ciclo menstrual pode apresentar diferentes tipos de alterações: quanto à duração (hipermenorreico, quando o período menstrual dura mais de 5 dias e hipomenorreico, quando dura menos de 5 dias), quantidade (menorragia quando há perda grande de sangue e coágulos durante o período menstrual, sem modificar a duração, e oligomenorreia no sangramento escasso) e intervalo (proiomenorreia quando a menstruação ocorre a cada 20 a 25 dias, polimenorreia na presença de ciclos menstruais a cada 15 dias, opsomenorreia em intervalos de 35 a 40 dias e espaniomenorreia quando ocorrem falhas menstruais de 2-3-6 meses).<sup>4,5</sup>

Dentre as causas de sangramento aumentado, podem-se encontrar os distúrbios da coagulação, que produzem hemorragia genital desde a menarca, sendo os mais comuns a púrpura trombocitopênica idiopática e a doença de Von Willebrand, geralmente associada a história de sangramento gengival e hematomas diversos.<sup>6</sup>

Infecções por clamídia, gonococo ou micoplasmas também podem induzir sangramento irregular e sinusiorragia (sangramento no ato sexual), associada a corrimentos e dores referidas em hipogástrico.<sup>6</sup>

Entende-se por metrorragia perda sanguínea genital atípica em qualquer período de tempo entre um ciclo menstrual e outro, podendo se prolongar por dias, cessar ou reaparecer sem as características que mantêm a menstruação normal.<sup>4,5</sup>

Dentre as várias causas uterinas de metrorragia, ocorrem os leiomiomas uterinos (mais frequentes a partir de 35 anos), pólipos endometriais, lesões cervicais, hiperplasia do endométrio, hiperplasia com atipia e câncer de endométrio.<sup>7</sup>

O uso de anticoncepcionais hormonais está associado à hemorragia de escape, que ocorre em até 30% das mulheres durante o primeiro ciclo de uso de pílulas combinadas, mais comumente naquelas de baixa dose.<sup>8</sup>

No climatério, as mais relevantes causas de hemorragia genital são a endometrite, associada à vaginite atrófica e o uso de terapia hormonal (TH).<sup>8</sup>

## IMPORTANTE

O diagnóstico de Sangramento (ou Hemorragia) Uterino Disfuncional – (SUD) é feito após terem sido excluídas todas as causas orgânicas de sangramento genital e gestação, pois, muitas vezes, o problema está relacionado com alterações funcionais no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Esta condição é uma importante causa de anemia ferropriva.<sup>5</sup>

O SUD é responsável por cerca de um terço dos sangramentos genitais em mulheres e ocorre em qualquer período da menacme, principalmente, na puberdade e no climatério (período de vida entre os 40 e 65 anos de idade), quando o fluxo é irregular quanto ao intervalo, à duração e à intensidade, decorrente da deprivação estrogênica pura e anovulatória, devido à desregulação do eixo neuro-hipófise-ovário, o que pode ser fator de risco para a hiperplasia endometrial.<sup>9</sup>

Ocorre, ainda, a variedade ovulatória do SUD, causada pela elevação e pela queda brusca dos níveis de estrógenos na ruptura do folículo, além do sangramento pós-ovulatório causado por alterações na ovulação ou na formação anômala do corpo lúteo, com insuficiência da progesterona e subsequente descamação endometrial.<sup>9</sup>



Entende-se por amenorreia a ausência da menstruação em período fisiologicamente esperado para a ocorrência dos ciclos menstruais. É dita como primária na ausência de menstruações após 15 anos e, secundária, na ausência de menstruação por 3 ciclos – ou mais – consecutivos em pacientes na menacme.<sup>10,11</sup>

A falsa amenorreia, também chamada criptomenorreia, deve ser excluída desse conceito, causada pela não exteriorização do fluxo menstrual após a menarca e o consequente acúmulo desse sangramento retrógrado no aparelho genital interno. Essa condição clínica gera amenorreia, dor pélvica recorrente e eventual retenção urinária, além de risco sobre o futuro reprodutivo da adolescente. A criptomenorreia é doença congênita do sistema canalicular em nulíparas e ocorre em hímen imperfurado, septo vaginal transversal imperfurado, septo vaginal oblíquo imperfurado, agenesia parcial da vagina, agenesia total da vagina ou agenesia cervical. Porém, a patologia também pode ser adquirida em mulheres que apresentaram partos por via vaginal e posterior estenose do trajeto de parto.<sup>12</sup> O fluxo menstrual pode se acumular na vagina (hematocolpo), no útero (hematometra), nas tubas (hematossalpinge) e no interior da cavidade abdominal (hematoperitônio).<sup>1,13</sup>

## ■ AMENORREIA PRIMÁRIA

A amenorreia não é um diagnóstico, mas um sintoma causado por múltiplos fatores etiológicos.

A investigação de rotina na amenorreia primária inicia com a busca de manifestações clínicas, dados cronológicos do desenvolvimento puberal e pândero-estatural, com atenção à pesquisa de nódulos em regiões inguinocrurais ou estigmas turnerianos, antecedentes prévios de traumas, cirurgias, quimioterapia ou radioterapia e exames de imagem pélvica, como sistematizado na Figura 11.1.<sup>4,10,11</sup>

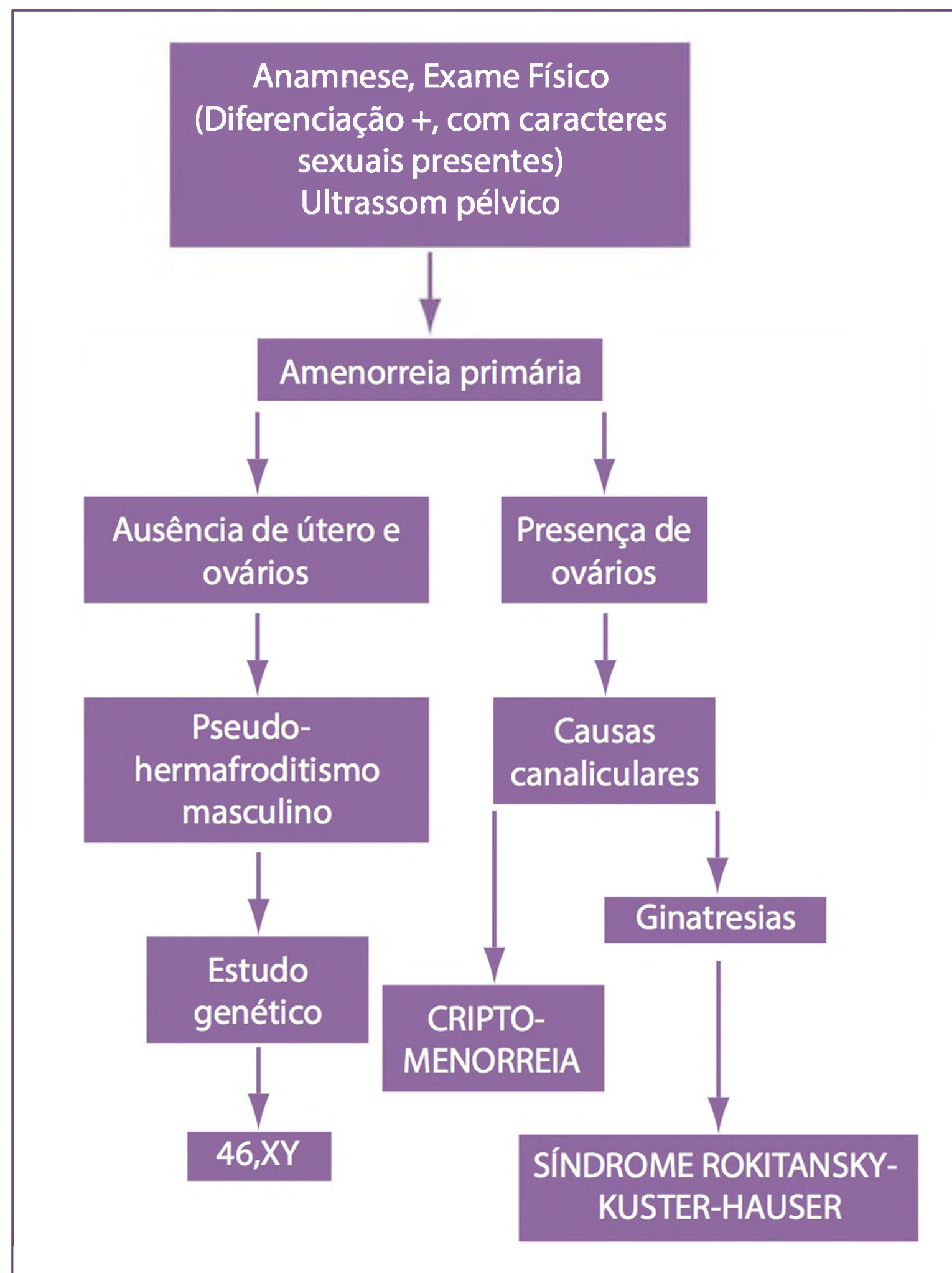
## ■ Ginatresias

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser compreende distúrbio do desenvolvimento isossexual decorrente de anomalias congênitas da fusão dos ductos de Muller, que cursa com amenorreia primária e diferenciação morfológica feminina normal. Constitui séria limitação fisiológica à fertilidade e ao intercuro sexual com penetração vaginal. Apresenta possível herança poligênica multifatorial e associação com malformações urinárias e de corpos vertebrais.<sup>1,12,13</sup>

Ao ultrassom, ovários se apresentam normais, vagina e útero, ausentes, dosagens hormonais normais, estudo genético: 46, XX. Radiografia de coluna, bem como ultrassom das vias urinárias, é obrigatório, pois malformações do trato urinário são bastante frequentes.<sup>16</sup>

A amenorreia nas ginatresias não obstrutivas é irreversível, mas a vivência sexual é possível pelo desenvolvimento da neovagina. Na presença de completa diferenciação do 1/3 distal da vagina, está recomendada a técnica não cruenta de Frank, ideal para o desenvolvimento da neovagina, que em semanas ou meses poderá obter as dimensões adequadas para o coito sem riscos de complicações, como estenose e bridas, apresentando revestimento com características biológicas semelhantes às da vagina normal. Para pacientes com ambiguidade genital ou agenesia vaginal completa, a alternativa é a vaginoplastia cirúrgica pela técnica de McIndoe, com resultados satisfatórios.<sup>1,12,13</sup>





**FIGURA 11.1** Diagnóstico da amenorreia primária com diferenciação dos caracteres sexuais.<sup>4,14,15</sup>

O diagnóstico da amenorreia primária sem diferenciação dos caracteres sexuais deve ser abordado pela Figura 11.2 que, além de considerar os aspectos clínicos, separa os grupos pelos níveis de gonadotrofinas.<sup>4,10,11</sup>

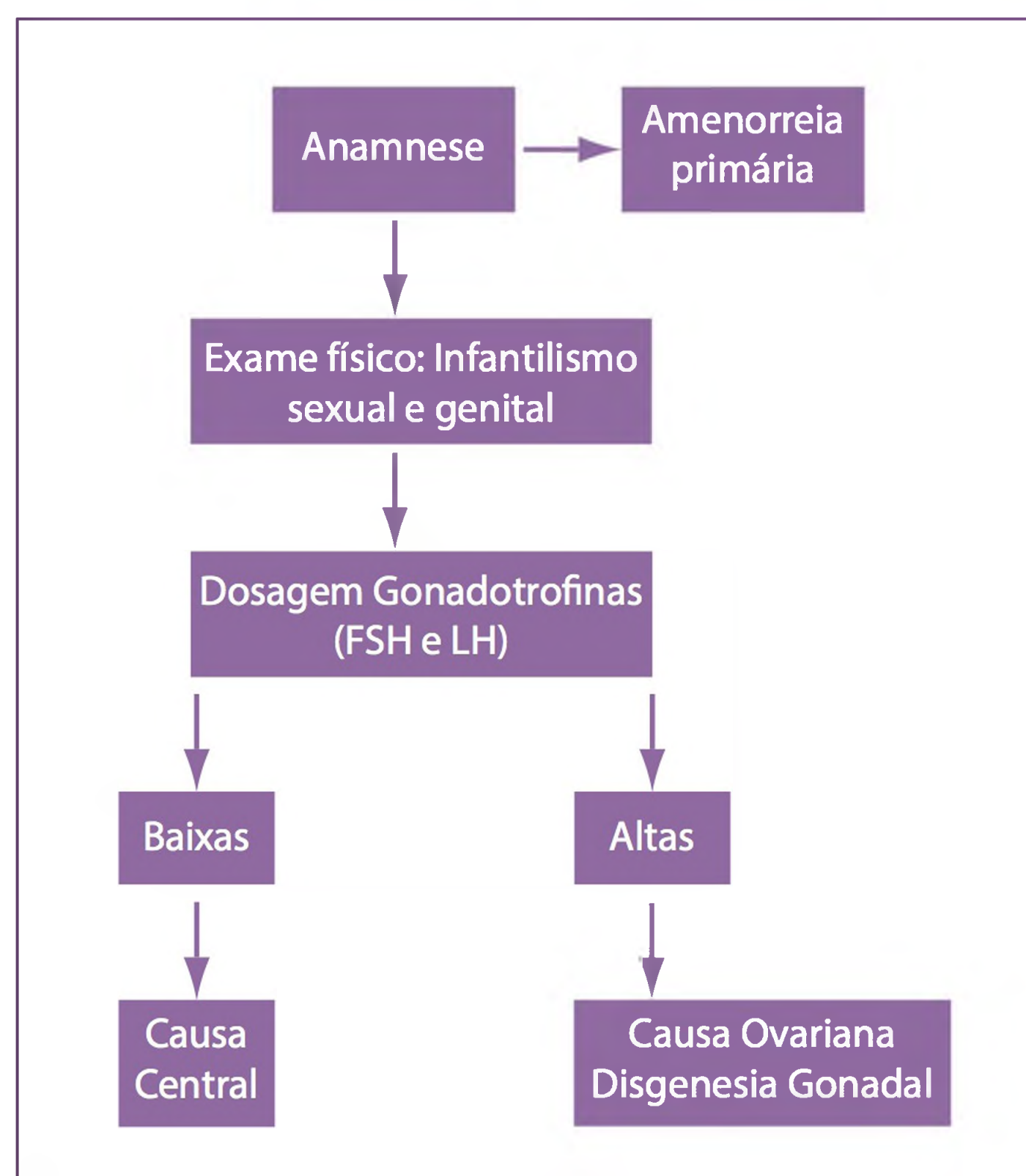
### ■ Hipogonadismo hipogonadotrófico

Na amenorreia de causa hipotalâmica, ocorre inibição da secreção pulsátil do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH), queda da estimulação cíclica normal de gonadotrofinas hipofisárias e consequente disfunção ovariana, o que pode cursar com retardo puberal. Isso ocorre na síndrome de Kallmann, em que há deficiência genética do GnRH, falha na migração de axônios olfatórios para o hipotálamo, puberdade tardia e amenorreia primária, com baixos níveis de gonadotrofinas, cariótipo normal (XX) e dificuldade de perceber odores (anosmia ou hiposmia).<sup>17</sup>

Outras causas comuns de amenorreia em mulheres jovens e adolescentes são estresse emocional, perda de peso e desnutrição (que reduz o percentual de gordura necessária à atividade da enzima aromatase), exercícios vigorosos (aumentando a secreção de endorfinas e diminuindo a liberação de GnRH), além de outras causas mais raras, como lesões hipotalâmicas, incluindo linfoma, histiocitose, sarcoidose e cistos ou tumores hipotalâmicos.<sup>17</sup>

Aspectos moleculares também podem atuar sobre genes de receptores das gonadotrofinas, gerando implicações fenotípicas e disfunções reprodutivas.<sup>12,18</sup>





**FIGURA 11.2** Diagnóstico da amenorreia primária sem diferenciação dos caracteres sexuais.<sup>5,11</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido pela amenorreia primária isolada ou associada a outras falências glandulares. As dosagens hormonais – hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoestimulante (TSH), hormônio do crescimento (GH), T3 e T4 livre – concluem o diagnóstico.<sup>17</sup>

## Tratamento

O tratamento consiste na reposição de estrógeno e progestógeno que promovem a diferenciação dos caracteres sexuais e iniciam os fluxos menstruais. Havendo deficiência de outros hormônios, devem-se individualizar e indicar as reposições necessárias.<sup>2, 4, 11</sup>

### Disgenesia gonadal

A disgenesia gonadal caracteriza-se por indivíduos portadores de amenorreia primária e infantilismo sexual causados pela presença de gônadas em fita indiferenciadas desprovidas de elementos germinativos e não secretoras de esteroides sexuais. A etiologia pode ser: alterações genéticas diversas, constituição cromossômica anormal e outras. Clinicamente, existe a forma pura, que apresenta estatura normal e ausência de malformações somáticas, e a síndrome de Turner e variantes, quando houver baixa estatura e presença de malformações.<sup>19,20</sup>

## Diagnóstico

Durante a anamnese e o exame físico, podem ser percebidas limitações psicomotoras, sociais e até verbais. As manifestações físicas podem ser sutis, incluindo orelhas deformadas e de baixa implantação, pescoço alado, implantação baixa dos cabelos, tórax em escudo,



hipertelorismo dos mamilos, baixa estatura, cúbito e geno valgo, micrognatia e envergadura maior que altura (*habitus eunucoide*). Os exames complementares mostram dosagens hormonais (FSH, LH) elevados, ultrassonografia pélvica com útero presente, ovários ausentes ou atróficos, Raios X (RX) de mãos e punhos com idade óssea menor que a cronológica, pela ausência de estímulo hormonal, e estudo genético variável: 46 XX; 46 XY nas forma puras e 45 X ou mosaicos 45X/46XY na síndrome de Turner e variantes).<sup>19,20</sup>

Pacientes com síndrome de Turner podem apresentar malformações cardíacas congênitas (coarctação da aorta, valva aórtica bicúspide e dilatação progressiva da raiz da aorta ou dissecação), linfedema congênito, malformações renais, perda auditiva neurossensorial, osteoporose, obesidade, diabetes e perfil lipídico aterogênico.<sup>19,20</sup>

## Tratamento

A baixa estatura pode ser corrigida com hormônio de crescimento já na infância e estrógeno em baixas doses, iniciando antes de 9 anos e aumentando a dose na adolescência para acelerar o desenvolvimento puberal dos caracteres sexuais, induzir periodicidade menstrual, possibilitar a vivência sexual e a manutenção da massa óssea.<sup>19,20</sup>

O tratamento hormonal é a reposição com estrógenos e progestógenos até a idade esperada da menopausa.<sup>8</sup>

Na síndrome de Turner raramente ocorre gestação espontânea e menos ainda que alcance a maturidade fetal. Com a possibilidade de gestação pela técnica de reprodução assistida, foi percebido aumento de 2% na ocorrência de mortes maternas por acidentes cardiovasculares, devido à incidência maior de malformações aórticas.<sup>16,21</sup>

O tratamento cirúrgico consiste de correções das malformações e gonadectomia quando houver a presença do cromossomo Y, devido a risco mais elevado para transformação neoplásica da gônada disgenética.<sup>20</sup> Jonson *et al.*,<sup>20</sup> 2010 descreveram 3 casos, com síndrome de Swyer (disgenesia gonadal pura completa) com 3 tipos histológicos distintos de tumores (disgerminoma, seminoma e gonadoblastoma). Concluem os autores que, frente ao diagnóstico de disgenesia gonadal com presença de Y no cariótipo, deve-se indicar gonadectomia profilática, devido ao risco de transformação neoplásica.<sup>20</sup>

## AMENORREIA SECUNDÁRIA

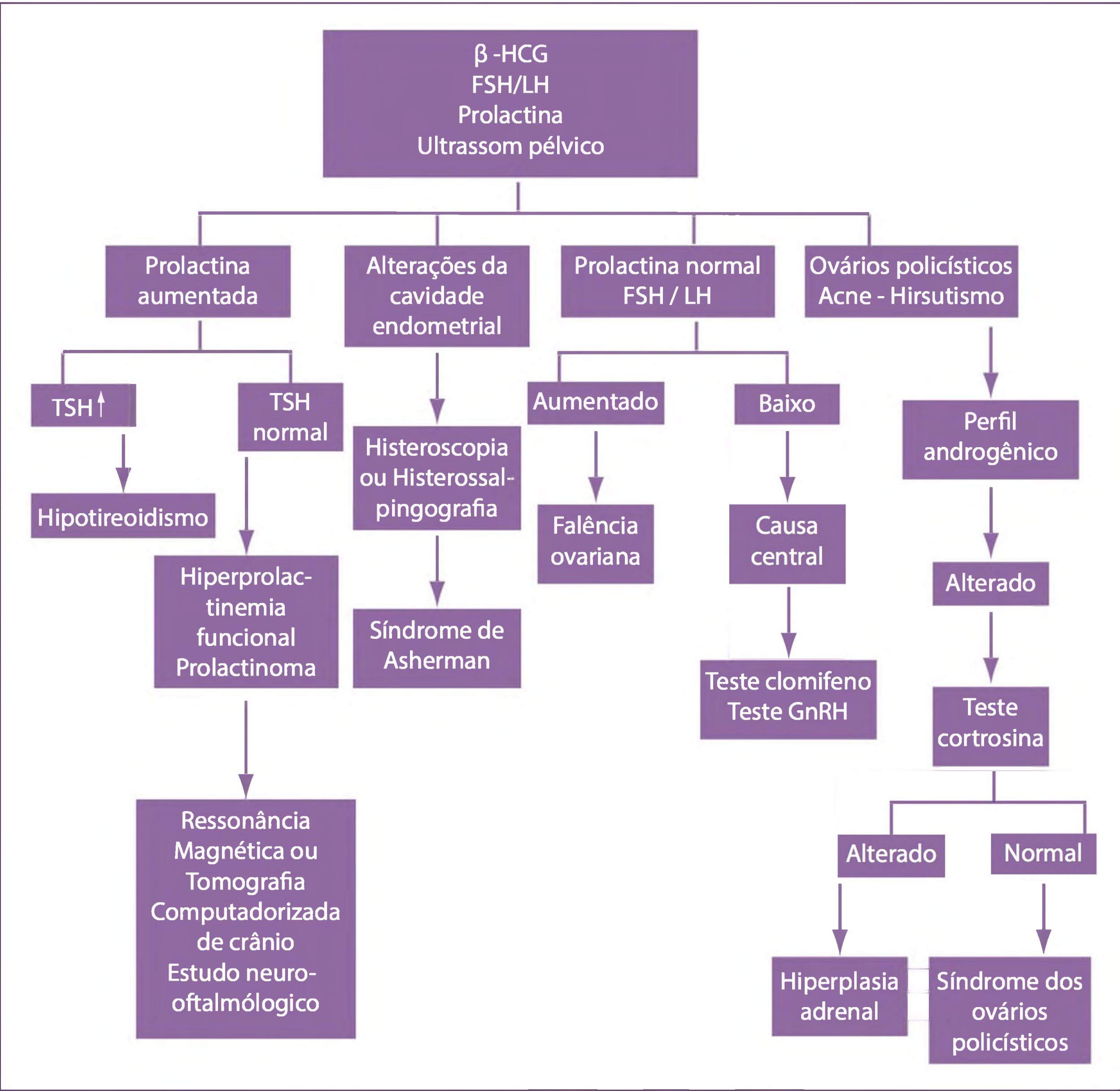
Amenorreia secundária é queixa de elevada frequência e complexos fatores etiopatogênicos, tanto pelo eixo neuroendócrino da reprodução, quanto por causas extragenitais. O roteiro propedêutico complementar para diagnóstico etiológico segue a Figura 11.3.<sup>2,8,11</sup>

### Fatores extragenitais

#### Tireoide

As doenças da tireoide são mais frequentes em mulheres, trazendo prejuízo à fisiologia da reprodução. No hipotireoidismo primário, o aumento do hormônio liberador da tireotrofina (TRH) estimula a liberação da prolactina, o que pode causar amenorreia. No hipotireoidismo secundário de causa central, a amenorreia ocorre por ação direta na regulação do retrocontrole de FSH, LH e estradiol. No hipertireoidismo, os níveis plasmáticos de estradiol estão aumentados, bem como os níveis da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) e do LH, que determina anovulação crônica e consequente amenorreia.<sup>3,8,14</sup>





**FIGURA 11.3** Roteiro diagnóstico da amenorreia secundária.<sup>5</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico clínico é confirmado pela dosagem dos hormônios tireodianos (T3, T4 total e livre); informações adicionais eventualmente são obtidas por ultrassonografia com Doppler da tireoide e dosagem dos anticorpos (antitireoglobulina e antiperoxidase tireoidiana).<sup>14</sup>

### Tratamento

O hipotireoidismo é tratado pela reposição dos hormônios tireodianos, em doses ajustadas a cada caso pelos níveis de TSH e T4 livre. O hipertireoidismo deverá ser orientado e tratado pelo endocrinologista por meio de drogas, iodo radioativo ou cirurgia.<sup>14</sup>

### Adrenal

A hiperplasia adrenal congênita é um erro inato do metabolismo do cortisol causado em mais de 90% dos casos pela deficiência da enzima 21-hidroxilase que pode ser diagnosticada no recém-nascido ou na infância, na forma clássica virilizante ou perdedora



de sal. Contudo, a forma tardia é responsável por irregularidades menstruais como a amenorreia associada a manifestações androgênicas.<sup>8</sup>

### Diagnóstico

Na presença de manifestações clínicas de hiperandrogenismo e amenorreia, deve-se avaliar o perfil androgênico (androstenediona, testosterona, 17 OH-progesterona e sulfato de deidroepiandrosterona) e fazer diagnóstico diferencial entre síndrome dos ovários policísticos (SOP) e hiperplasia adrenal congênita (HAC) forma tardia (ver capítulos específicos).<sup>8,14</sup>

### Tratamento

O tratamento da HAC forma tardia deve ser feito com corticoides, principalmente, para preservar a fertilidade e reduzir a virilidade, tendo como parâmetro os níveis de androgênios.<sup>8,22</sup>

## ■ Fator canalicular

### Síndrome de Asherman

Amenorreia secundária decorrente de trauma endometrial após parto, abortamento ou outra manipulação uterina, ou infecção – esquistossomose, tuberculose e outras secundárias ao uso de dispositivo intrauterino (DIU) – capazes de formar aderências endometriais e obliterar a cavidade uterina.<sup>15</sup>

### Diagnóstico

É sugestivo pela história de amenorreia pós-gestação, associada a complicação no parto, aborto com curetagem ou grande infecção pélvica. A histerossalpingografia, com padrão de falha de enchimento, ou histeroscopia confirma a presença de aderências endometriais.<sup>15</sup>

### Tratamento

O debridamento das sinéquias pela histeroscopia tem resultados satisfatórios e pode ser seguido pela inserção de DIU, com administração de estrógenos nos primeiros meses do pós-operatório.<sup>14</sup>

## ■ Metrose de receptividade

Amenorreia que cursa com integridade da cavidade uterina e canal cervical, além de função ovariana cíclica, mas a função menstrual inexiste. Por esse motivo, também é chamada de ovulação silenciosa, e o endométrio, apesar de responder à sequência estradiol-progesterona, não sofre a descamação hemorrágica. Aparentemente, o endométrio secretor é reabsorvido.<sup>15</sup>

## ■ Fatores ovarianos

### Insuficiência ovariana prematura

Cerca de 1% das mulheres tem insuficiência ovariana prematura como causa de amenorreia secundária e até primária. Ocorrem hipostrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas antes dos 40 anos. Fatores etiológicos possíveis incluem tóxicos, drogas, radiação, infecções, bem como defeitos genéticos, mas a etiologia



da grande parte dos casos não é definida. Possivelmente se trata de anomalia genética que determina número reduzido de folículos primordiais ou atresia folicular acelerada. Eventualmente, identificam-se anomalias cromossômicas, como mosaicos 46XX/45X0. Também pode haver associação com outras doenças autoimunes, como a doença de Addison, diabetes tipo I e tireoidites autoimunes. Outras causas são a destruição de folículos por infecção, como ooforite por caxumba, ou agressão física.<sup>23</sup>

### Diagnóstico

Baseia-se no quadro clínico sugestivo de amenorreia secundária antes dos 40 anos, em geral seguida de sintomas vasomotores e ressecamento da pele e da vagina. A pesquisa dos antecedentes mórbidos ajuda no diagnóstico etiológico. Os exames complementares mais relevantes são: gonadotrofinas elevadas, estradiol baixo e ultrassonografia transvaginal mostrando ovários reduzidos ou não visíveis. Para o diagnóstico etiológico, recomenda-se solicitar de forma individualizada estudo genético e fatores autoimunes, entre outros (ver capítulo específico).<sup>14</sup>

### Tratamento

O tratamento hormonal é recomendado para alívio dos sintomas vasomotores, cutâneos e geniturinários, bem como para prevenção da osteoporose, dislipidemia, entre outras, com rastreamento para neoplasias ginecológicas de rotina.<sup>8,14,24</sup>

### Síndrome dos ovários policísticos

É o distúrbio endócrino mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com prevalência de 7% a 10%.<sup>9,25,26</sup>

De acordo com o Consenso de Rotterdam (2003), considera-se SOP na presença de 2 dos 3 critérios seguintes: disfunção menstrual, hiperandrogenismo com ou sem hiperandrogenemia e alteração morfológica ovariana ao exame de imagem, excluindo-se as causas secundárias de hiperandrogenismo. O padrão ultrassonográfico descrito nesse consenso é a presença de 12 ou mais folículos entre 2 mm a 9 mm em um ou ambos os ovários ou volume ovariano a partir de 10 cm<sup>3</sup>.<sup>9,25,26</sup>

Na atualidade, a forte associação entre SOP e distúrbios metabólicos tem sido o centro da preocupação clínica, pois a resistência à insulina torna real as chances de obesidade futuramente. Tais condições são fatores de risco para desenvolvimento do *diabetes mellitus* (DM) e da doença cardiovascular (DCV), além da hiperplasia e do carcinoma de endométrio.<sup>9,25,26</sup>

### Diagnóstico

O quadro clínico, em geral, mostra períodos de amenorreia; oligo ou anovulação, infertilidade e sinais clínicos de hiperandrogenismo, como aumento de peso, acne, acantose nigricans e hirsutismo, além de progressivas complicações metabólicas. Devem ser solicitados ultrassonografia pélvica; dosagens hormonais (FSH, LH, prolactina, dosagens dos androgênios: testosterona, sulfato deidroepiandrosterona, androstenediona, 17-alfa-hidroxiprogesterona). Na presença de níveis séricos elevados de 17-alfa-hidroxiprogesterona, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com HAC forma tardia (ver Capítulo 2).



## Tratamento

Consiste de orientações gerais, apoio psicológico; dieta para atingir o peso ideal; exercícios físicos; contraceptivos hormonais orais, drogas antiandrogênicas e, nos casos com resistência persistente à insulina, deve-se indicar a metformina.<sup>9,25,26</sup>

## ■ Fatores centrais

### Insuficiência hipofisária

Na síndrome de Sheehan, ocorre infarto hipofisário e pan-hipopituitarismo após choque por hemorragia obstétrica. Possivelmente, o vasoespasmo das artérias hipofisárias que se segue à hipotensão possa comprometer a perfusão arterial da adeno-hipófise. Quanto maior o dano hipofisário, mais rápido se instala o quadro de falha na amamentação, amenorreia, hipotireoidismo, hipofunção adrenal e, nos casos mais graves, até o óbito.<sup>8,14</sup>

### Diagnóstico

O quadro clínico, em geral, apresenta referência de sangramento intenso no parto ou na curetagem e, logo após, amenorreia, falta de produção de leite e comprometimento do estado geral das dosagens hormonais – FSH, LH, estradiol, TSH e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) diminuídos –, na maioria das vezes, concluem o diagnóstico sem maiores dificuldades.<sup>8,14</sup>

### Tratamento

O tratamento deve ser feito com estrógenos associados aos progestógenos para controle da amenorreia, mas, inicialmente, deve-se compensar a deficiência adrenal com corticoides, posteriormente, com hormônio da tireoide, e, depois, deve ser feita a reposição de estrógeno e progestógeno.<sup>8,14</sup>

### Tumores hipofisários

As neoplasias da hipófise constituem uma das neoplasias intracranianas mais frequentes e, entre as neoplasias hipofisárias, o prolactinoma é o responsável por 40% a 75% dos casos. As neoplasias com menos de 10 mm são denominadas de microprolactinoma e estão restritas a sela túrcica. Quando maiores, podem ou não ultrapassar os limites da sela e são chamadas macroprolactinomas. As manifestações mais relevantes são amenorreia secundária, frequentemente associada à galactorreia, e, em se tratando de macroadenomas, é comum ocorrer alterações neurológicas com cefaleia e visuais (escotomas e redução de campo visual).<sup>3</sup>

### Diagnóstico

O diagnóstico é feito quando o quadro clínico apresenta amenorreia e, particularmente, se o tumor for secretor de prolactina, aparecerá clinicamente a galactorreia. A dosagem de prolactina no sangue, a ressonância magnética da sela turca e o estudo neuro-oftalmológico concluem o diagnóstico, devendo-se ter o cuidado de afastar hipotireoidismo primário pela dosagem do TSH.<sup>3,8,14</sup>



## Tratamento

O tratamento é preferencialmente realizado com agonista dopaminérgico, como a bromoergocriptina e a cabergolina, em doses ajustadas a cada caso. O tratamento cirúrgico ou por radioterapia apenas estão indicados quando o tratamento clínico não oferecer resultados satisfatórios ou por intolerância.<sup>3,8,14</sup>

## Amenorreia hipotalâmica funcional

A amenorreia hipotalâmica funcional (AHF) é definida como um transtorno não orgânico e reversível, no qual ocorre comprometimento do hormônio liberador de GnRH. Existem vários tipos de AHF: amenorreia relacionada ao estresse, à perda de peso, ao exercício, a iatrogênica e a psicogênica. O espectro das repercussões de alterações de GnRH na hipófise na AHF é muito amplo e inclui desde menor frequência de pulsos até ausência completa de pulsatilidade de LH. A fisiopatologia da AHF é complexa e envolve neurotransmissores, neuroesteroides e neuropeptídeos, que participam da regulação fisiológica da secreção pulsátil do GnRH, como alopregnanolona, neuropeptídeo Y, hormônio liberador de corticotropina, leptina, beta-endorfina e outras.<sup>14</sup>

Na amenorreia hipotalâmica por estresse, não há evidências de fatores causais endócrinos ou sistêmicos, porém está relacionada, principalmente, com diversos fatores de estresse que afetam o controle neuroendócrino do eixo reprodutor, estresse metabólico, físico e psicológico.<sup>14</sup> O diagnóstico está baseado no histórico clínico da paciente, incluindo identificação de qualquer situação de estresse induzido por perdas, problemas familiares ou de trabalho, perda de peso, transtornos alimentares ou treinamento físico excessivo. Não há parâmetro para investigação endócrina dessa causa de amenorreia, uma vez que é altamente dependente da resposta individual adaptativa ao estresse.<sup>14</sup> O tratamento consiste em identificar os fatores de estresse, procurar eliminá-los e, eventualmente, indicar psicoterapia, estimular o ciclo com estrógenos e progesterona ou com clomifeno.<sup>14</sup>

Na etiologia da insuficiência hipotalâmica iatrogênica, estão implicadas drogas como esteroides sexuais, fenotiazídicos, reserpina, imipramina, sulpirida, antidepressivos e outros psicotrópicos, que, por bloqueio dopaminérgico e estímulo do sistema serotoninérgico, liberam prolactina, causando amenorreia e galactorreia.<sup>27</sup> Para a avaliação complementar, são úteis as dosagens hormonais – FSH, LH, estradiol, que estão em níveis diminuídos,<sup>14,27</sup> – e prolactina, que pode estar aumentada. O tratamento deve ser iniciado com a suspensão dos medicamentos causadores da iatrogenia, que geralmente conduzem ao reinício dos fluxos menstruais em período de até 6 meses. Se houver muita ansiedade, pode-se indicar estímulo com clomifeno.<sup>14,27</sup>

## CONCLUSÃO

As irregularidades menstruais nos diferentes períodos etários (puberdade, menacme e climatério) devem ser consideradas de forma individualizada, pois apresentam manifestações clínicas relevantes, determinadas por diferentes fatores etiopatogênicos. Como norma geral, torna-se indispensável o diagnóstico correto que apresenta características peculiares a cada faixa etária, por meio das quais serão indicados exames complementares mais pertinentes a cada grupo de pacientes que permitirão, assim, tratamento mais efetivo e melhor prognóstico.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagnoli VR, Fonseca AM, Fassolas G, Arie MHA, Arie WMY, Baracat EC. Conduta frente às malformações genitais uterinas: revisão baseada em evidências. *Femina*. 2010; 38(4): 217-28.
2. Agha-Hosseini M, Aleyaseen A, Safdarian L, Kasahni L. Secondary amenorrhea with low serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone caused by an inhibin A-and inhibin B-producing granulosa cell tumor. *J Obstet Gynecol*. 2009; 48(1): 72-5.
3. Arie MHA, Fonseca AM, Arie WMY, Bagnoli VR, Pinotti JA. Hiperprolactinemia. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR (eds.) – Tratado de Ginecologia. Condutas e Rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda, 2004. cap. 32. p. 210-229.
4. Fonseca AM, Bagnoli VR. Amenorréia. In: Piato, S (ed.). Tratado de ginecologia. 2ª edição. São Paulo: Editora Artes Médicas, 2002. cap. 55. p. 581-590.
5. Fonseca AM, Paixão JS, Bagnoli VR, Arie WMY. Amenorréia. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (eds.) – Clínica Médica. Seção Saúde da Mulher. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2009. v. 1. cap. 2. p. 486-495.
6. Dei M, Di Maggio F, Di Paolo G, Bruni V. Vulvovaginitis in childhood. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010; 24(2): 129-37.
7. Duckitt K, Collins S. Menorrhagia. *Clin Evid* (Online). 2012. Jan 18; 2012. pii: 0805.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
9. Arie WMY, Bagnoli VR, Fonseca AM. Effects of finasteride on the morphology of polycystic ovaries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004; 87: 52-3.
10. Govindarajan M, Rajan RS, Kalyanpur A, Ravikumar. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2008; 1(2): 83-5.
11. Fonseca AM, Bagnoli VR. Amenorréia. In: Piato, S (ed.). Tratado de ginecologia. São Paulo: Editora Artes Médicas, 1997. cap. 55. p. 477-485.
12. Nichols JL, Bieber EJ, Gell JS. Follicle stimulating hormone receptor gene variants in women with primary and secondary amenorrhea. *J Assist Reprod Genet*. 2010; 27(6): 317-26.
13. Bagnoli VR, Fonseca AM, Arie WMY, Bagnoli CMG, Bagnoli F. Malformações genitais na adolescência- potencial reprodutor e assistência pré-natal. In Monteiro DLM, Trajano AJB, Bastos AC (Eds) – Gravidez e adolescência. São Paulo: Revinter, 2009. p. 246- 253.
14. Fonseca AM, Bagnoli VR, Hayashida SAY, Pinotti JA. Amenorréia. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA – Ginecologia Endócrina – Manual de Normas. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2004. cap. 9. p. 149-159.
15. Halbe HW, Fonseca AM, Boratto MG. Amenorréia canalicular. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA – Ginecologia Endócrina – Manual de Normas. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2004. cap. 10. p.162-177.
16. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011; 95(7): 2251-6.
17. Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutic approach. *Ann Endocrinol*. 2010; 71(3): 163-9.
18. Bry-Gauillard H, Trabado S, Bouligand J, Francou B, Salenave S, Chanson P, Brailly Tabard S, Guiochon Mantel A, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics. *Ann Endocrinol*. 2010; 71(3): 158-62.
19. Bagnoli VR, Fonseca AM, Junqueira PAA, Paixão JS. Disgenesia gonadal. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA – Ginecologia Endócrina – Manual de Normas. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2004. cap. 19. p. 321-334.
20. Jonson AL, Geller MA, Dickson EL. Gonadal dysgenesis and gynecologic cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(2): 550-2.



21. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012; 97(2): 282-4.
22. Maciolek-Blewniewska G, Malinowski A. Uterine cervix agenesis – uterovaginal anastomosis. *Ginekol Pol*. 2010; 81(5): 389-92.
23. Kokou A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol. Endocrinol*. 2010; 26(8): 555-62.
24. Fonseca AM, Bagnoli VR, Arie WMY, Fassolas G, Cezarino PYA, Baracat EC. Terapia estrogênica no climatério: qual a melhor via? Uma resposta baseada em evidências. *Femina*. 2010; 38(2): 89-100.
25. Azziz R, Woods KS, Reyne R et al. The prevalence and features of POS in unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2745.
26. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19: 41-7.
27. Peitl MT, Pavlovic E, Peitl A, Peitl V. Amenorrhoea – consequence of combined treatment with sulpiride and risperidone in a patient suffering from schizophrenia. *Psychiatr. Danub*. 2010; 22(1): 123-4.



# Síndrome pré-menstrual

12

MARIA CELESTE OSÓRIO WENDER  
CAROLINA LEÃO ODERICH

## INTRODUÇÃO

A síndrome pré-menstrual (SPM) é um distúrbio crônico que ocorre na fase lútea do ciclo menstrual e desaparece logo após o início da menstruação. A SPM se caracteriza por uma combinação de sintomas físicos, psicológicos e comportamentais que interferem de forma negativa nas relações interpessoais da mulher. Quando os sintomas são leves a moderados, tendem a iniciar poucos dias antes do fluxo e apresentam menor interferência na vida cotidiana. Porém, quando os sintomas são intensos, costumam ocorrer com frequência a partir da ovulação, durando mais ou menos 14 dias.<sup>1</sup>

Acredita-se que até 90% das mulheres apresentam sintomas pré-menstruais. Porém, alguns estudos demonstraram que 20% a 40% das mulheres sofrem de SPM e que 3% a 8% apresentam sintomas intensos — provocando interferência nas suas atividades diárias, levando ao comprometimento da sua produtividade e da sua qualidade de vida, o que constitui o Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM). Em janeiro de 2007, médicos latino-americanos participaram de uma reunião para elaborar um documento sobre SPM e TDPM, com foco em epidemiologia, diagnóstico e tratamento na América Latina. A revisão dos dados mostrou que a prevalência de SPM e TDPM é mais alta nos países da América Latina (Brasil e México) do que nos países europeus, assim como a conscientização sobre a expressão SPM.<sup>2</sup>

Percebe-se também que os sintomas mais prevalentes são físicos,<sup>3</sup> mas, dos sintomas psíquicos, a irritabilidade tem sido descrita como o sintoma mais proeminente em mulheres com SPM ou TDPM.<sup>4</sup>

A severidade dos sintomas nos leva a prestar mais atenção e a utilizar os meios possíveis para minimizar o sofrimento dessas mulheres.

## ETIOLOGIA

A etiologia da SPM permanece desconhecida e, por isso, muitas hipóteses têm sido propostas, porém nenhuma delas pode ser comprovada. Há consenso de que seja secundária à atividade cíclica ovariana. A menstruação em si não é fundamental, visto que os sintomas se mantêm após histerectomia. Parece ser consequência de uma interação complexa e pouco compreendida entre hormônios esteroides ovarianos, peptídeos opioides endógenos, neurotransmissores centrais, prostaglandinas, sistemas autonômicos periféricos e endócrinos. A ciclicidade ovariana parece criar uma vulne-



rabilidade inicial para a SPM ao modular vários fatores endócrinos. Seria o resultado final da influência das várias modificações fisiológicas que normalmente acompanham a atividade cíclica ovariana em mulheres suscetíveis.<sup>5</sup> Estudos mostram que o uso dos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS) são efetivos no alívio dos sintomas severos de SPM, quando comparado com placebo. Isso sugere que a via serotoninérgica esteja envolvida na patogênese da SPM.<sup>6</sup>

É importante ressaltarmos as mudanças sociais que diferenciam a mulher de antigamente, que tinha gestações e lactações sucessivas, apresentando longos períodos de amenorreia, da mulher contemporânea, de reduzida paridade. O resultado é um período maior de flutuações cíclicas de estradiol e progesterona, associados a sintomas pré-menstruais.

## ■ DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os sintomas do TDPM podem ser muito semelhantes a outras doenças, por isso uma avaliação prospectiva acurada dos sintomas é necessária para se realizar o diagnóstico. A *American College Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) preconiza a realização de diários anotando os sintomas por 2 a 3 meses consecutivos, e não apenas por um ciclo.<sup>7</sup> Infelizmente ainda não existem diários validados em português.

A SPM e o TDPM devem sempre ser diferenciadas de outros sintomas psiquiátricos, que eventualmente apenas se exacerbam no período pré-menstrual, e de algumas condições médicas como hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Uma variedade de sintomas clínicos, como cefaleia, fadiga crônica e síndrome do intestino irritável, é exacerbado frequentemente próximo à menstruação, contudo, os sintomas não são típicos de SPM, e o período, frequentemente, não coincide com a fase lútea. Exames laboratoriais poderão ser realizados, excepcionalmente quando for necessário afastar outras patologias.<sup>8</sup>

Existem algumas escalas na língua inglesa validadas para serem utilizadas, principalmente, em pesquisas, com o objetivo de avaliar eficácia de tratamentos da SPM. *The Premenstrual Tension Syndrome (PMTS) Rating Scales*; *Daily Record of Severity of Problems* (DRSP); *The Scott & White Daily Diary of Symptoms* (usa escala visual analógica entre 0-10 sobre dor pélvica, cefaleia e humor – ansiedade, depressão e irritabilidade); *Penn State Daily Symptom Report* (DSR) – questionário com 17 itens: 10 de comportamento e 7 de queixas físicas, com escala entre 0-4, sendo 1 item especificamente relacionado com oscilações de humor.<sup>9,10</sup>

Alguns autores postulam que os quadros disfóricos pré-menstruais constituem um espectro de anormalidades. Em um extremo, está a maior parte das mulheres no menacme, que apresenta algum desconforto, principalmente físico, durante o período pré-menstrual. Essas mulheres podem ser classificadas de acordo com os critérios diagnósticos da ACOG para SPM (Tabela 12.1). No outro extremo, está o TDPM, que representa a forma mais grave da SPM e é classificada segundo os critérios do DSM-IV (Tabela 12.2). Os critérios do DSM-IV são bastante rigorosos, incluindo neles apenas 5% da população com sintomas, valorizando, principalmente, os sintomas emocionais em detrimento dos físicos.<sup>11</sup>



**TABELA 12.1** Critérios para o diagnóstico de SPM, de acordo com a ACOG

Presença de 1 ou mais sintomas afetivos ou somáticos durante os 5 dias antes da menstruação em cada 1 de 3 ciclos menstruais prévios.
Sintomas afetivos: depressão, raiva, irritabilidade, ansiedade, confusão, introversão.
Sintomas somáticos: mastalgia, distensão abdominal, cefaleia, edema das extremidades.
Sintomas aliviados pelo início da menstruação (sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrências até pelo menos o dia 13 do ciclo)
Sintomas presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, consumo de hormônios ou abuso de drogas ou álcool
Sintomas ocorrem reprodutivamente durante 2 ciclos de registros prospectivos
A paciente apresenta disfunção identificável do desempenho social ou econômico

**TABELA 12.2** Critérios para o diagnóstico de Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) - *American Psychiatric Association* (2002)

- Pelo menos 5 dos seguintes sintomas presentes na maior parte do tempo durante a fase lútea e que começam a desaparecer após a menstruação; pelo menos 1 sintoma dos 4 iniciais:
  - Humor marcadamente deprimido, sentimentos de desesperança e pensamentos de baixa autoestima.
  - Ansiedade, tensão, nervosismo.
  - Labilidade emocional extrema (ficar subitamente triste, chorosa ou suscetível à rejeição).
  - Raiva ou irritabilidade persistentes, ou aumento dos conflitos interpessoais.
  - Diminuição do interesse nas atividades usuais (escola, trabalho, amigos, *hobbies* etc.).
  - Sensação subjetiva de dificuldade de concentração.
  - Letargia, cansaço fácil ou falta de energia.
  - Mudança no apetite, comer em excesso ou *craving*.
  - Hipersonia ou insônia.
  - Sensação subjetiva de estar “fora de controle”.
  - Outros sintomas físicos como edema, mastalgia, cefaleia, mialgias, artralgias, ganho de peso.
- Os sintomas são graves o suficiente para interferir no trabalho, na escola ou nas atividades sociais e no relacionamento com outras pessoas (evitar atividades sociais, diminuição da produtividade e eficiência no trabalho e na escola).
- O distúrbio não é uma exacerbação de sintomas existentes de outra doença, como depressão maior, transtorno do pânico, distúrbio distímico ou transtorno de personalidade (embora possa estar superajuntado a qualquer um deles).
- Os três primeiros critérios precisam ser confirmados prospectivamente com registros diários por, pelo menos, 2 ciclos (o diagnóstico pode ser feito provisoriamente até que seja confirmado).

Adaptada de Miner *et al.*, 2002.<sup>11</sup>



## ■ INDICAÇÃO (SELEÇÃO DO PACIENTE)

Os sintomas da síndrome pré-menstrual são muitos e variados, sendo citados mais de 100 sintomas físicos, psicológicos e comportamentais associados, contudo algum grau de desconforto durante a fase lútea deve ser considerado normal.<sup>12</sup>

Os sintomas psicológicos mais frequentes são a labilidade de humor e a irritabilidade, ocorrendo em até 80% das pacientes, outros são: ansiedade, depressão, sentimento de desvalia, insônia ou aumento de sonolência, diminuição da memória, confusão, concentração diminuída e distração.<sup>13</sup>

As queixas físicas comuns incluem aumento do volume abdominal e sensação de fadiga, cefaleia tensional, enxaqueca, mastalgia, dores generalizadas, aumento de peso, fogachos, tonturas, náuseas e palpitação.<sup>13</sup>

Entre as mudanças de comportamento, são comuns mudanças nos hábitos alimentares, aumento de apetite, avidez por alimentos específicos (particularmente doces ou comidas salgadas), não participação em atividades sociais ou profissionais, maior permanência em casa, aumento de consumo de álcool e aumento ou diminuição da libido.<sup>12</sup>

## ■ ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O manejo inicial consiste em educação e orientação.

### IMPORTANTE

As pacientes e seus familiares devem conhecer as características da síndrome pré-menstrual, pois ela é uma patologia endocrinoginecológica de causa incerta, e não proveniente da imaginação da mulher.

Apoio médico, empatia, discussão e paciência parecem ser bastante úteis.

As modificações dietéticas são amplamente indicadas, apesar de não terem sido avaliadas em grandes trabalhos controlados. Recomenda-se que as pacientes devam alimentar-se de forma equilibrada — proteínas, fibras e carboidratos adequados e baixa ingestão de gorduras saturadas; alimentos muito salgados ou muito doces devem ser evitados por poderem produzir retenção hídrica e consequente desconforto. Bebidas como café, chá e à base de cola devem ser evitadas, pois são estimulantes, podendo agravar a irritabilidade, a tensão e a insônia. Também o álcool e outras drogas podem piorar os sintomas psicológicos. Muitas mulheres obtêm alguma melhora com modificações dietéticas, por isso o aconselhamento nutricional é um componente da terapia. O exercício aeróbico pode elevar os níveis de endorfina e, com isso, melhorar o humor. Várias evidências reforçam que a atividade física tem seu lugar no tratamento dos sintomas pré-menstruais. Ainda que essas medidas careçam de estudos para determinar seu real papel no tratamento da SPM, são extremamente válidas como orientação global de saúde e devem ser recomendadas aos pacientes.<sup>14</sup>

Há uma infinidade de tratamentos descritos para a SPM, a maioria deles sem um grupo-controle. As abordagens em terapia complementar são extremamente populares, e existem estudos indicando que mulheres portadoras de SPM fazem uso de



medicina complementar para alívio dos seus sintomas, mesmo quando estão recebendo alguma medicação e estão satisfeitas com ela. Alguns estudos sugerem que a utilização de vitamina B6 (piridoxina) é melhor que placebo para SPM. Suplementos com cálcio podem ser benéficos, assim como cápsulas de castanha-da-índia (*Vitex agnus castus*) que parecem ter efeito antagonista à prolactina. O uso de óleo de prímula também está popularizado, mas parece ser inefetivo. Uma metanálise localizou 27 estudos controlados em medicina complementar. A maioria deles apresentava problemas metodológicos, e a conclusão dos autores foi de que atualmente não existe evidência corroborando o uso de medicina complementar/alternativa para o tratamento da SPM.<sup>15</sup>

A utilização de progesterona foi avaliada por vários estudos duplo-cegos controlados com placebo. Nenhum mostrou melhora significativamente superior à causada pelo placebo, ou seja, muitas pacientes que utilizam progestógeno e referem melhora da sintomatologia da SPM podem estar se beneficiando somente do efeito placebo. Uma revisão do Cochrane de 2012 afirma que a progesterona não ajuda a tratar SPM e tampouco é efetiva, não havendo nenhum ensaio que apresente um subgrupo de mulheres que tenham se beneficiado.<sup>16</sup>

Um estudo recente avaliou a eficácia do danazol durante a fase lútea no manejo da SPM e da mastalgia cíclica. Esse estudo foi o que teve o maior número de mulheres incluídas e, embora o danazol tenha se mostrado eficaz no alívio da mastalgia, não houve melhora estatisticamente significativa nos sintomas da SPM no grupo tratado com danazol com relação ao grupo placebo.<sup>17</sup>

Os diuréticos têm sido muito usados para tratar as pacientes com SPM, particularmente aquelas com queixas de retenção líquida, ganho de peso e aumento de volume abdominal. Na fase lútea do ciclo, a progesterona inibe o efeito da aldosterona no túbulo distal, porém o fenômeno ocorre indistintamente nas pacientes com e sem SPM. Dos ensaios clínicos controlados com placebo, somente 2 demonstraram benefício com o uso do diurético. Portanto, eles têm um papel limitado como tratamento, sendo mais indicados para mulheres com queixas de aumento do volume abdominal e edema periférico pré-menstrual. A espironolactona 50 mg a 100 mg/dia é o diurético mais utilizado.<sup>14</sup>

Os anti-inflamatórios não esteroides, como o ácido mefenâmico e o naproxeno, podem auxiliar no tratamento de pacientes com dismenorreia, contudo não têm efeito sobre a SPM.<sup>14</sup>

Os anticoncepcionais orais eliminam a ciclicidade ovariana e poderiam ter eficácia terapêutica, principalmente para aquelas mulheres com dismenorreia e mastalgia pré-menstrual, embora os resultados na literatura sejam controversos e não haja evidência de que possam aliviar os sintomas pré-menstruais. Uma possibilidade seria a tomada de contraceptivo oral contínuo.<sup>18</sup> A formulação contendo 30 mcg de etinilestradiol/3 mg de drospirenona tem sido preconizada como eficaz no tratamento dos sintomas pré-menstruais. A drospirenona é um progestógeno derivado da espironolactona com propriedades progestogênicas, mineralocorticoides e antiandrogênicas e sem atividade estrogênica e androgênica. A atividade antimineralocorticoide contrabalançaria o efeito de retenção hídrica presente nos anticoncepcionais combinados de baixa dose e poderia combater os sintomas de edema, ganho de peso e mastalgia associados ao período pré-menstrual. Atualmente a formulação de 20 mcg de etinilestradiol/3 mg de drospirenona no regime de 24/4 foi aprovada para tratamento de sintomas emocio-



nais e físicos de SDPM.<sup>19,20</sup> Estudos demonstram melhora importante da produtividade, das atividades sociais e das relações sociais das mulheres com sintomas de TDPM. Contudo, é desconhecida a efetividade após 3 ciclos de uso e não se tem evidências para saber se é melhor que outros anticoncepcionais. Os contraceptivos orais (CO) devem ser considerados, se os sintomas forem primariamente físicos, mas podem não ser eficazes se os sintomas de humor forem predominantes.<sup>21</sup>

A formulação de CO de primeira escolha para o tratamento de sintomas emocionais e físicos da SDPM contém 20 mcg de etinilestradiol/3 mg de drospirinona no regime 24/4.<sup>22</sup>

Muitos estudos avaliaram a eficácia dos ISRS no manejo da SPM/TDPM apresentando taxas de 60% a 90% de melhora, comparada a 30% a 40% do placebo.<sup>23</sup> Os medicamentos mais usados são citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e um inibidor da recaptação de noradrenalina (antidepressivo de outra classe), a venlafaxina (Tabela 12.3). Os ISRS podem ser usados de forma contínua ou intermitente, a partir do 15º dia do ciclo. Uma metanálise <sup>23</sup> mostrou que os ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina) são efetivos para a redução de SPM/TDPM, sendo melhores no regime contínuo (OR 0,28, 95% CI 0,18-0,42) do que no regime intermitente (OR 0,55, 95% CI 0,45-0,68). O uso contínuo da medicação tem um efeito muito mais amplo. Esse achado é contrário ao que se pensava e se praticava há pouco tempo e deve ser considerado na hora de prescrever a medicação.

**TABELA 12.3** Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

- Medicação e Dose:
  - Citalopram 20 mg a 40 mg/dia ou por metade do ciclo.
  - Fluoxetina 20mg a 60 mg/dia ou por metade do ciclo.
  - Paroxetina 20 mg a 30 mg/dia ou por metade do ciclo.
  - Sertralina 50 mg a 150 mg/dia ou por metade do ciclo.
  - Venlafaxina\* 50 mg a 200 mg/dia ou por metade do ciclo.

\*A venlafaxina, além de ISRS, também é inibidora da noradrenalina.

Estudo recente mostra que a sertralina é eficaz em tratar apenas os sintomas psíquicos da SPM/TDPM, não havendo modificação quanto aos sintomas físicos, o que indica que o início do uso dos ISRS deve ser criterioso e bem-definido.<sup>24</sup>

Os ISRS apresentam perfil bastante seguro, sem efeitos residuais após a interrupção da medicação. Existe um estudo demonstrando que a fluoxetina está associada a uma alteração de mais ou menos 4 dias na duração dos ciclos menstruais.<sup>25</sup> Contudo, as alterações na função sexual dificultam a aderência ao tratamento. O citalopram apresenta perfil de para-efeitos menor, pode ser usado de forma intermitente, e seu maior inconveniente é o custo.<sup>26</sup> Sabe-se que no tratamento dos quadros depressivos os ISRS apresentam demora na apresentação dos seus efeitos, mas, nos quadros disfóricos pré-menstruais, a melhora dos sintomas pode ocorrer mesmo na semana seguinte



à do início da medicação. Aparentemente parece não haver diferença na efetividade dos ISRS para o TDPM em usuárias e não usuárias de CO.<sup>27</sup>

Sedativos como os benzodiazepínicos (alprazolam 0,25 mg, 2 vezes ao dia na fase lútea) fazem parte dos recursos terapêuticos da SPM e são comprovadamente eficazes, mas é preciso levar em conta os riscos de dependência e a rápida tolerância induzida por essas medicações. Esses estariam indicados em situações de extrema ansiedade, sempre com muito critério.<sup>14</sup>

Outra opção terapêutica eficaz — ainda que extrema — são os análogos do GnRH. Por provocar castração médica, os sintomas da SPM melhoram significativamente. Como o medicamento necessita ser usado por tempo prolongado, pode-se provocar aumento do risco de osteoporose à paciente. Além disso, em geral, há queixa de fogacho e atrofia urogenital.

É importante salientar que a SPM tem melhora conhecida com placebo. Um estudo se propôs a avaliar esse fenômeno e detectou melhora sustentada (3 a 4 meses) em 20% das pacientes e melhora em pelo menos 1 ciclo entre 30% e 49%.<sup>15</sup> Este dado deve ser levado em conta na avaliação da resposta das pacientes. Além disso, estudo recente vem demonstrando os benefícios da acupuntura quando comparada com o uso de progesterona e ansiolíticos com  $P < 0.00001$ , o que mostra um novo potencial terapêutico não farmacológico.<sup>28</sup>

## MANEJO E CONCLUSÃO

No manejo da paciente que possui critérios para SPM e TDPM, deve-se inicialmente realizar completa anamnese, exame físico e avaliação laboratorial. Havendo suspeita de qualquer patologia psiquiátrica associada, a paciente deve ser encaminhada ao profissional de saúde mental para receber tratamento concomitante. O objetivo maior do tratamento é o alívio do sintomas.

Existem poucas evidências que suportem uso de vitamina D, cálcio e suplementação de vitamina B6, assim como evidências insuficientes do sucesso de terapias cognitivas na melhora dos sintomas.

### IMPORTANTE

Como os sintomas pré-menstruais são crônicos e recorrentes, o tratamento deve considerar os custos e as reações adversas, iniciando-se primeiramente com a abordagem das mudanças de hábitos e dieta.

Os ISRS devem ser considerados a primeira linha de tratamento.<sup>29</sup> O CO contendo drospirenona parece ser efetivo para tratar os sintomas somáticos e físicos da SPM, podendo ser indicado como primeira escolha. Os ISRS são comprovadamente eficazes para tratar SPM/TDPM, devendo sua utilização ser avaliada pelo médico após detalhada análise clínica.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College Obstetricians and Gynecologist. Premenstrual Syndrome. Washington, DC: National Guideline Clearinghouse, 2000.
2. Bahamondes L et al. Perspectivas em Síndrome pré-menstrual/Síndrome Disfórica Pré-menstrual. Resultados de Reunião de Grupo de Especialistas da América Latina. *Drugs*. 2007; 15(5):. 263-77.
3. Dennerstein L, Lehert P, Heinemann K. Global study of women's experiences of premenstrual symptoms and their effects on daily life. The interrelation between premenstrual syndrome and major depression: results from a population-based sample. *Menopause Int*. 2011; 17(3): 88-95.
4. Forrester-Knauss C, Zemp E, Weiss C, Tchudin S. *BMC Public Health*. 2011; 11: 795.
5. Magos A. Advances in the treatment of the premenstrual syndrome. *Brit. J. Obstet. Gynecol*. 1990; 97(1): 7-10.
6. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome Cochrane library Published Online: April 15, 2009.
7. Chihai HJ. Premenstrual syndrome: an update for the clinician. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am*. 1990; 17(2): 457-79.
8. Grady-Weliky, T. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348(5): 433-8.
9. Coffee AL, Kuehl TJ, Sulak PJ. Comparison of scales for evaluating premenstrual symptoms in women using oral contraceptives. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(5): 576-83.
10. Steiner M, Streiner DL. Validation of a revised visual analog scale for premenstrual mood symptoms: results from prospective and retrospective trials. *Can J Psychiatry*. 2005; 50(6): 327-32.
11. Miner C. et al. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin. Ther*. 2002; 24(3): 417-33.
12. Yonkers AK, et al. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008; 371: 1200-10.
13. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definition and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 25-37.
14. Stevinson C, Ernst E. Complementary/alternative therapies for premenstrual syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2001; 185: 227-35.
15. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. *Am. J. Psych*. 1999; 156(9): 1403-8.
16. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. et al. Progesterone for Premenstrual syndrome. *The Cochrane Library*. 2012; 2(14):3.
17. O'Brien PMS, Abukhalil IEH. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999; 180(1): 18-23.
18. Freeman EW, et al. Concurrent use of oral contraceptives with antidepressants for premenstrual syndromes (Letters To The Editors). *J. Clin. Psychopharmacol*. 2001; 21: 540-2.
19. Apter D, et al. Effect of oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being on general well-being and fluid-related syndrome. *Eur. J. Contracep. Reprod. Heath Care*. 2003; 3(8): 37-51.
20. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst, et al. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *The Cochrane Library*. 2012; 2. Feb 15;2 Oxford: Update Software.
21. Freeman EW, et al. Evaluation fo a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Women Health Gend. Based Med*. 2001; 10: 561-9.
22. Maloney, et al. Treatment of Acne Using a 2-milligram drospirenone/20-microgram ethinylestradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. A Randomized Controlled Trial. *Obst Gynecol*. 2008; 112: 773-81.
23. Shah NR, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder- A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(5): 1175-82.
24. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Rickels K, Sondheimer SJ. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec;118(6): 1293-300.



25. Steiner M. et al. Effect of fluoxetine on menstrual cycle length in women with premenstrual dysphoria. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 90(4): 590-5.
26. Wilkander I. et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout menstrual cycle. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1998; 18(5): 390-8.
27. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PMS. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2008. n. 2. Oxford: Update Software.
28. Kim SY, Park HJ, Lee H, Lee H. Acupuncture for premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2011; 118(8): 899-915.
29. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*. 2011; 84(8): 918-24.



PAULO MAURICIO SOARES-PEREIRA  
VÂNIA RAVIZZINI MANOEL SONDERMANN

## INTRODUÇÃO

Doença fibrocística é um quadro clínico que se inicia no menacme e se estende até a menopausa. Cursa com mastalgia e/ou nódulo com exacerbação da sintomatologia na fase pré-menstrual e apresenta alterações histológicas próprias, que caracterizam a entidade.<sup>1,2</sup>

A sinonímia encontrada na literatura médica ao longo do tempo, embora muito vasta, não retrata com exatidão o seu significado. Vários termos foram empregados, entre eles: doença cística da mama (Cooper – 1829); mastite crônica cística (Schimmelbusch – 1892); doença microcística (Reclus – 1893); fibroadenomatose cística (Semb – 1928); mastite crônica (Geschickter – 1945); displasia mamária (Gallager – 1969); displasias seletivas e não seletivas (Uriburu – 1950); *aberrations of normal development and involution* (ANDI) (Huhers & Mansel – 1987).

Após os trabalhos de Dupont & Page, em 1985,<sup>3</sup> sobre biopsias mamárias de lesões benignas, o College of American Pathology recomendou nominar a entidade de “alterações fibrocísticas da mama”.<sup>4</sup>

Todos os termos caíram em desuso, inclusive doença fibrocística, visto que são termos genéricos que sinalizam para uma patologia, ou seja, uma doença, muitas vezes evocando a ideia de malignidade ou lesão pré-maligna. Hoje se reconhece que as manifestações clínicas e as alterações histológicas são funcionais e benignas<sup>5-7</sup> e traduzem uma manifestação exacerbada do tecido mamário a estímulos hormonais e a fatores intrínsecos, associados a ações do meio ambiente.

Face às evidências, em 1994, a Sociedade Brasileira de Mastologia, por meio de uma reunião nacional de consenso, sugeriu o termo “alterações funcionais benignas da mama” (AFBM), que tem sido utilizado com grande aceitação em nosso meio.

A frequência, apesar de incerta, é muito elevada e atinge mais de 70% das mulheres no menacme,<sup>8</sup> com maior incidência nas mulheres de alto poder econômico, nulíparas e primíparas idosas.<sup>5,6,9</sup> Em pacientes submetidas a autópsia e portadoras de mamas clinicamente normais, verificou-se 55% de alterações histológicas próprias das AFBM.<sup>8</sup>

A mastalgia, principal sintoma das AFBM, é a responsável pelo principal motivo de consulta nos ambulatórios especializados.<sup>10</sup> Além dos sintomas que algumas vezes interferem de forma significativa na vida da mulher, seja física ou emocionalmente, afetando as atividades profissionais, a vida sexual e a familiar, a imagem criada entre a



sintomatologia e a possibilidade de estar com câncer ou de ser uma candidata à doença são preocupações presentes e constantes nas mulheres com AFBM.<sup>2,11</sup>

## ETIOLOGIA

Ainda não é bem-compreendida a etiologia das AFBM;<sup>7</sup> no entanto, a participação dos esteroides ovarianos e as suas variações durante o ciclo menstrual são inquestionáveis, vista a inexistência das alterações na infância, na pós-menopausa e no sexo masculino. As alterações genéticas adquiridas ou herdadas também estão associadas às lesões benignas da mama, bem como facilitam o desenvolvimento das AFBM.<sup>2</sup>

A ação estrogênica persistente sobre o tecido fibroglandular promove a proliferação do epitélio ductal e do tecido conjuntivo, bem como a dilatação dos ductos, formando os microcistos, identificados frequentemente nos exames ultrassonográficos. Soma-se às alterações a retenção hídrica que, no conjunto, facilitam o aparecimento de edema, contribuindo como fator adjuvante para o desenvolvimento da mastalgia.<sup>9,12</sup>

Por outro lado, sabe-se que a concentração de estradiol plasmático nas mulheres com AFBM não difere daquela da população feminina geral, sem AFBM. A relação estrógeno e AFBM não depende de taxas elevadas de estrógeno, mas parece que o tempo de exposição mais prolongado e repetitivo é o que importa. Isso é defensável se compararmos as mulheres de gerações passadas com as atuais, de modo que as primeiras tinham vários filhos, amamentavam por longos períodos e, em função das múltiplas gestações, tinham apenas de 50 a 60 ciclos menstruais durante a vida, enquanto as segundas menstruam de 350 a 400 vezes, em função de terem poucas gestações, optarem pela primeira gestação em idade mais avançada e por pouco tempo de amamentação.<sup>12</sup>

Outra via da participação do estrógeno, ainda que controvertida, parece ser uma resposta anômala do tecido mamário à ação local do hormônio que, associada à exposição persistente dos estrógenos, facilitaria o desenvolvimento das AFBM.

As alterações clínicas e histológicas refletem a resposta funcional da mama à ação hormonal cíclica do menacme e não estão associadas a risco aumentado para câncer de mama.<sup>8</sup>

Os conhecimentos atuais sinalizam para um outro hormônio, a prolactina, que teria um papel desencadeador, embora a relação estrógeno, prolactina e AFBM não seja bem-compreendida. À semelhança do estrógeno, parece existir ação local da prolactina, visto que não foram detectados níveis elevados do hormônio na maioria das mulheres com mastalgia. Embora o nível sérico médio da prolactina esteja dentro da variação normal, é mais elevada nas pacientes com AFBM. Evidências mais atuais apontam para possíveis alterações no mecanismo pulsátil da prolactina e/ou das gonadotrofinas.

A liberação de opioides endógenos e fatores neuroendócrinos, como a serotonina, reduzem a liberação de dopamina e, conseqüentemente, promovem aumento da prolactina. Esta é uma situação verificada em situações de estresse e tensão emocional.

Outro aspecto importante quanto à participação da prolactina é a resposta ao uso de drogas com ação antiprolactinêmica que promovem alívio significativo da mastalgia, quando comparado com placebo.

Têm sido observadas nas mulheres com mastalgia cíclica a elevação das concentrações plasmáticas de ácidos graxos saturados e a redução de ácidos graxos essenciais



(poli-insaturados).<sup>8</sup> O desequilíbrio acarreta diminuição na síntese da prostaglandina E1, que é um modulador da ação hormonal, possuindo ação reguladora na síntese de prolactina, além de interferir também no metabolismo dos estrógenos, da progesterona, da dopamina e da serotonina.<sup>9</sup>

A multiplicidade de fatores e mecanismos de ação possivelmente responsáveis pelo desenvolvimento das AFBM demonstram que muito ainda se tem que conhecer para um melhor entendimento da etiologia desta entidade.

## ■ QUADRO CLÍNICO

As AFBM cursam com mastalgia, turgência mamária, área(s) de espessamento, nódulo(s) e derrame papilar. Os sintomas e sinais podem estar presentes isoladamente ou em conjunto, sendo que a mastalgia é o quadro predominante.

### ■ Mastalgia

Geralmente é bilateral, espontânea, difusa e cíclica (se repete a intervalos regulares, e o marco deste evento é o ciclo menstrual). Quando focal, geralmente é referida nos quadrantes superiores externos, acompanhada de hipersensibilidade local.

A intensidade da sensação dolorosa quase sempre é leve e raramente grave e incapacitante.<sup>9,12</sup> Pode ser contínua quando não há período de acalmia ou intermitente quando há períodos em que ela desaparece. A percepção dolorosa é variada, podendo referir como desconforto, sensação de peso, fisgadas, ardência, queimação etc., com irradiação ou não para os braços ou região dorsal. Essa sintomatologia pode ser progressiva e cada vez mais intensa até a menopausa, bem como pode regredir espontaneamente ou por conta de tratamento.

Verifica-se seu início por volta dos 20 anos e, nesse período, não costuma apresentar alterações importantes à palpação; no entanto, a turgência mamária é frequentemente observada e citada pela própria paciente.

### ■ Nódulo

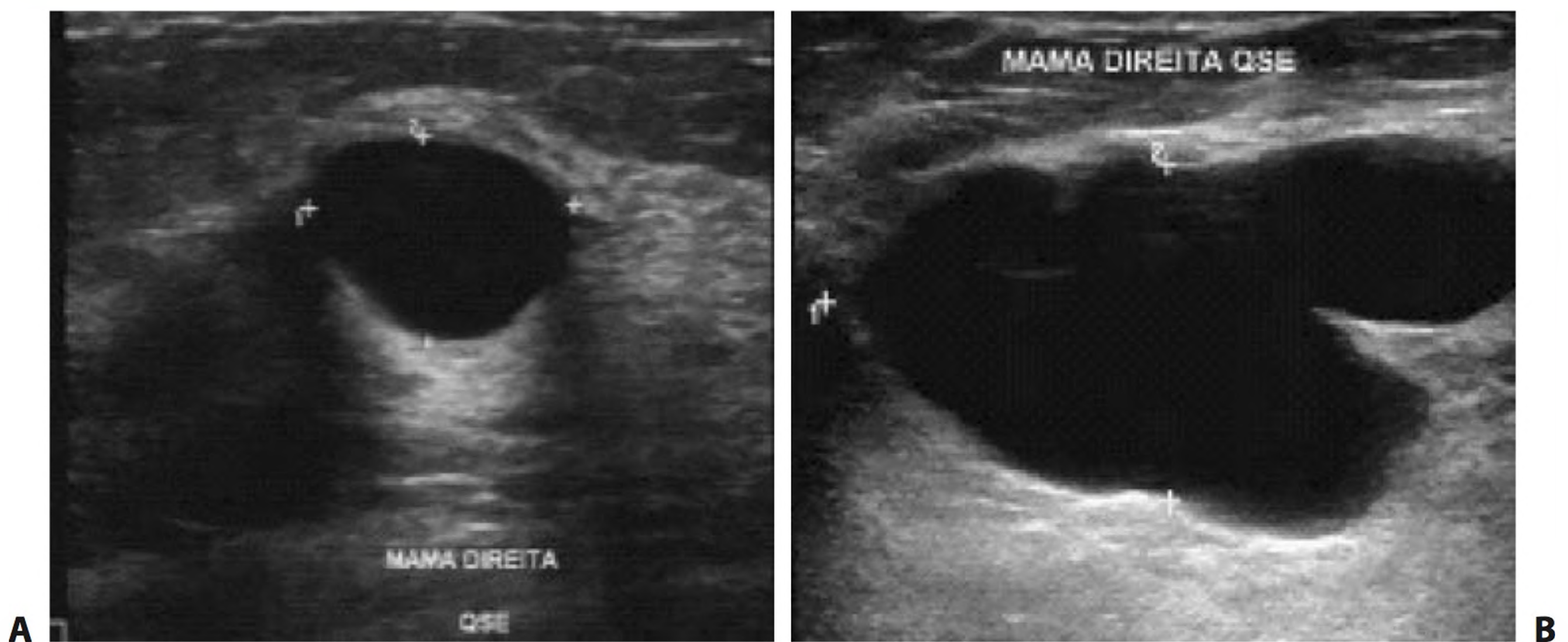
Com a evolução do quadro clínico, por volta da terceira ou quarta décadas, surgem os nódulos que, na maioria das vezes, traduzem a formação de cistos. Estes podem ser unilaterais ou bilaterais, únicos ou múltiplos, e de tamanhos variados, coalescentes ou isolados (Figura 13.1).

À palpação, percebe-se massa regular, bem-definida, com bordas lisas, geralmente móveis, que variam da consistência cística, depressível à endurecida, na dependência da tensão do líquido no interior do cisto e da formação de fibrose adjacente.

Algumas vezes, não se tem a percepção tão clara como descrito, e pode apresentar-se como uma área endurecida, sensível, mal-delimitada, eventualmente difusa, mobilidade reduzida, que habitualmente é denominada de espessamento ou adensamento, sendo também citada como nódulo dominante. Quando as alterações se mesclam e a percepção é da existência de múltiplas formações nodulares pequenas e mal definidas, o termo nodularidade também é usado.

As alterações à palpação nem sempre traduzem apenas a presença de cistos, mas podem ser a expressão clínica de algum processo hiperplásico, constituindo uma lesão sólida, que pode ser benigna ou maligna, daí a necessidade de rigorosa investigação.<sup>13</sup>





**FIGURA 13.1** (A) Imagem anecoica com reforço acústico posterior, parede lisa e regular, correspondendo a cisto simples. (B) Imagens anecoicas, paredes lisas e regulares correspondendo a cistos simples agrupados (cortesia do Centro de Estudos e Pesquisa da Mulher – CEPeM).

### ■ Derrame papilar

Geralmente é provocado, bilateral, com eliminação por vários poros ductais e mais frequente no pré-mênstruo. Geralmente tem características colostro símile, amarelada ou esverdeada.

## ■ DIAGNÓSTICO

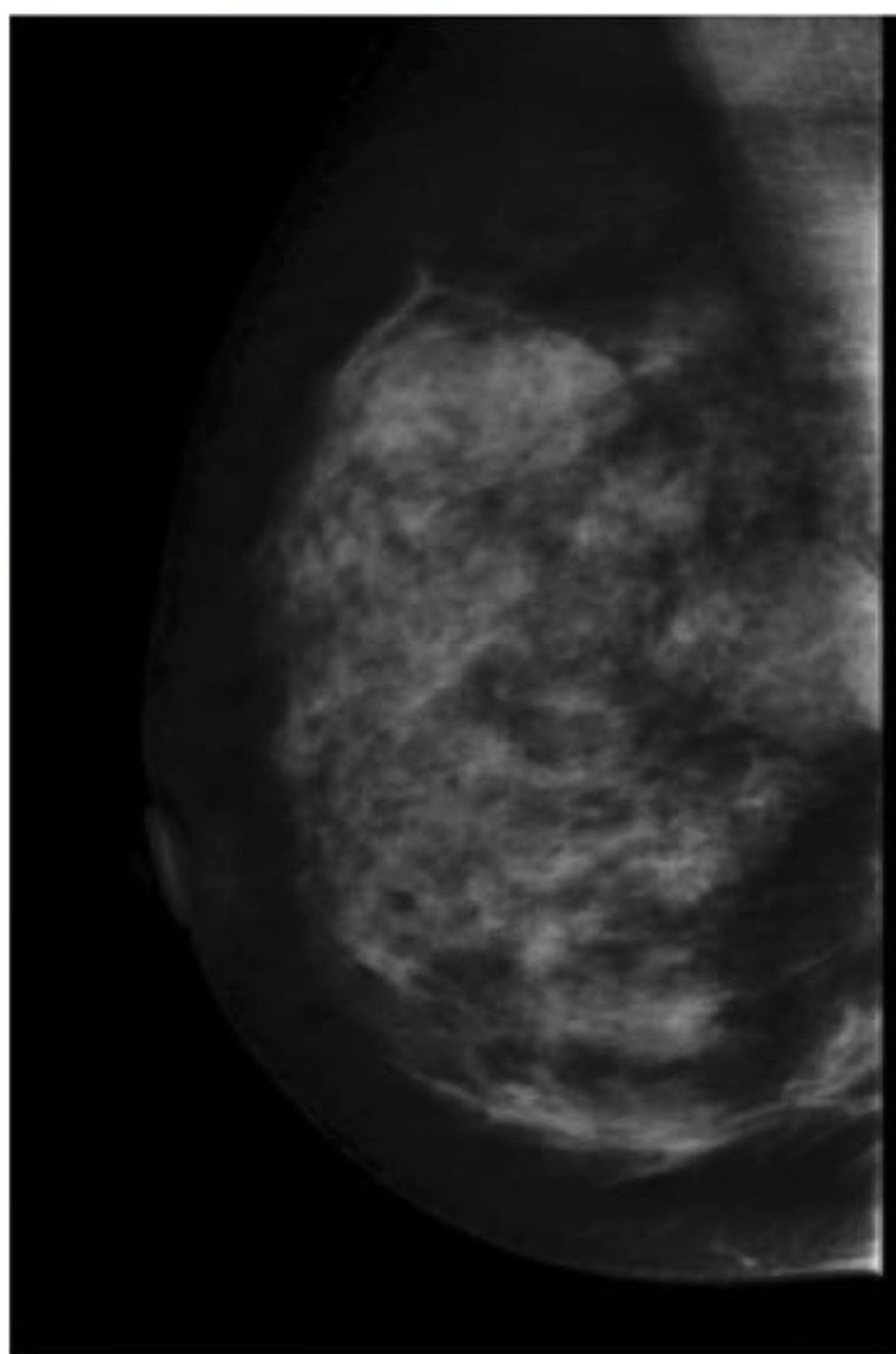
A anamnese deve detalhar as queixas da paciente. A mastalgia é o principal sintoma e, sendo uma queixa subjetiva, deve-se aferir sua intensidade (leve, moderada e intensa), bem como sua forma de ocorrência (cíclica, acíclica e extramamária). A investigação do uso de alguma medicação hormonal ou que atue no eixo hipotálamo hipofisário é necessária. A associação com outras queixas, como a regularidade ou não do ciclo menstrual, conduzirá a anamnese e exame clínico mais direcionados. Todas as etapas do exame físico devem ser cumpridas com absoluto rigor.

Uma vez estabelecida a hipótese diagnóstica, será solicitado algum exame complementar, se necessário. O exame a ser solicitado vai depender dos achados clínicos e, principalmente, da idade da paciente. A mamografia deve contemplar todas as mulheres acima de 40 anos, enquanto a ultrassonografia será solicitada para as mulheres mais jovens ou como exame complementar à mamografia<sup>14</sup> (Figura 13.2). A ressonância magnética (RM) e a tomossíntese são métodos que também podem ser utilizados na dependência de cada caso.

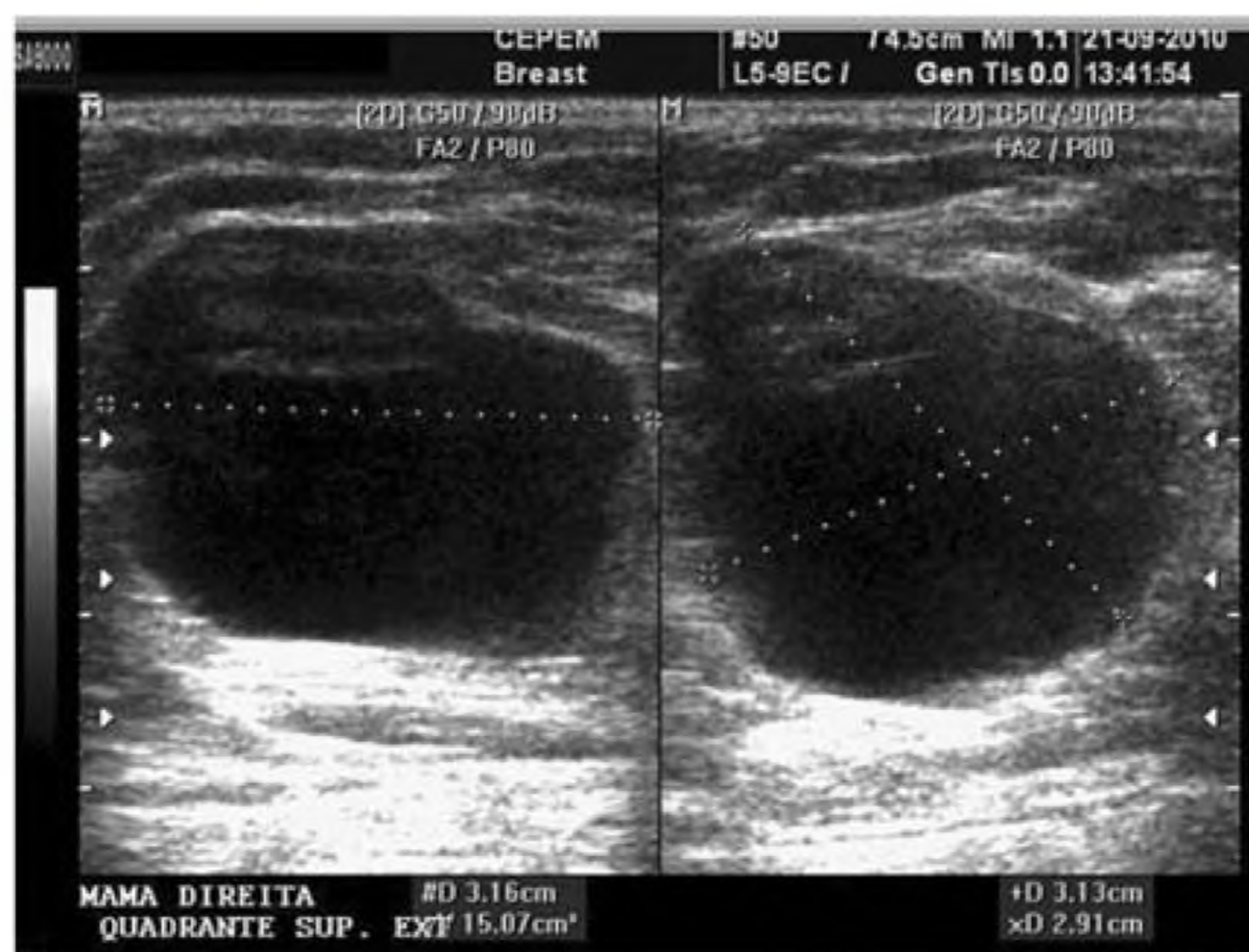
O uso dos exames complementares não se prende ao diagnóstico das AFBM, mas à pesquisa de alguma alteração de maior gravidade, como o câncer. Por meio da identificação de alguma imagem de suspeição, pode-se chegar ao diagnóstico de uma neoplasia maligna oculta ao exame físico.

Os exames deverão ser realizados na rotina para o diagnóstico precoce do câncer de mama, independentemente da queixa da paciente.





A



B

**FIGURA 13.2** (A) Mamografia evidenciando mama densa, com 2 formações nodulares parcialmente regulares e com limites definidos. Necessária realização de ultrassonografia. Imagem com características benignas (cortesia do CEPEM). (B) Formações nodulares anecoicas com características benignas que correspondem às imagens visibilizadas na mamografia da Figura 13.2 (A) (cortesia do CEPEM).

Atualmente, a utilização das biopsias per cutâneas (core biopsia ou biopsia direcionada a vácuo - mamotomia), orientadas por ultrassonografia ou mamografia apresentam, excelente acuidade diagnóstica.

O quadro histológico se caracteriza por algumas alterações, como fibrose do estroma, formação de cistos, ectasia ductal, metaplasia apócrina, proliferação epitelial leve (até 4 camadas de células epiteliais revestindo os ductos) e adenose. A proliferação epitelial, bem como as alterações lobulares próprias da adenose, frequentemente estão associadas às áreas de atrofia, sendo estes fenômenos identificados em um mesmo campo microscópico, o que demonstra a possibilidade da concomitância de alterações evolutivas e involutivas.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A mastalgia cíclica dificilmente terá outra alteração que se confunda com ela, embora possa haver outra causa de mastalgia enxertada. No entanto, a mastalgia acíclica, quando unilateral, tem como diagnóstico diferencial, principalmente, as causas extramamárias, quase todas de origem musculoesquelética, caracterizando a síndrome da dor em parede torácica. Entre as principais causas, podem-se citar: nevralgia intercostal, processo inflamatório costochondral (Síndrome de Tietze - osteocondrite), trauma da parede torácica, neuromas pós-cirurgia torácica, radiculite cervical, mamas volumosas e pêndulas, fibromialgia, herpes zóster, doença de Mondor, distúrbios psicossomáticos, doença coronariana e pericardite. Os processos inflamatórios



crônicos ou crônicos agudizados também são diagnóstico diferencial para a mastalgia acíclica.

A anamnese e o exame físico permitirão, na maioria das vezes, estabelecer o diagnóstico correto. Os processos inflamatórios têm evolução própria, com alterações facilmente identificadas à inspecção.

A palpação, quando identifica alguma alteração, nem sempre é bastante para estabelecer o diagnóstico, casos em que se impõe o uso do método complementar. A investigação invasiva por meio da biopsia per cutânea, ou mesmo da biopsia cirúrgica a céu aberto, estabelece o diagnóstico definitivo. O principal diagnóstico diferencial é com o câncer, que deve ser diagnosticado com a maior brevidade possível.

## ■ CONDOTA E ORIENTAÇÃO

Uma vez afastado o diagnóstico de neoplasia maligna e estabelecido o de AFBM, a primeira conduta é a orientação, que consiste no esclarecimento à paciente de que o processo responsável pela sua sintomatologia é benigno, não tendo qualquer relação com doença maligna e que se trata de uma alteração funcional que não lhe coloca em risco no que se refere ao câncer de mama.<sup>9,12,15</sup> Sabe-se que essa atitude é efetiva e pode resolver ou minimizar aproximadamente 80% dos casos.<sup>12,16,17</sup> Sabe-se também que o sucesso dessa orientação está na dependência da boa relação médico-paciente, conquistada ao longo das consultas iniciais.

Nem sempre se consegue o convencimento da primeira vez, mas seguir a linha é vantajoso, visto que o tratamento medicamentoso das AFBM nem sempre é eficaz, e a maioria apresenta efeitos colaterais significativos,<sup>11</sup> reservando-os para os casos que não responderam à orientação e que apresentaram sintomatologia que interfere nas atividades diárias da paciente.

Nesta oportunidade, devem-se valorizar algumas ações gerais de saúde, como prática de atividade física e mudanças de hábitos alimentares, se necessário. Essas ações não têm efeitos diretos na mastalgia ou nas suas manifestações, mas farão com que a mulher se sinta melhor e, dentro de um contexto mais amplo, é possível oferecer melhor qualidade de vida, o que, de certa forma, influenciará favoravelmente.

O tempo de espera para a avaliação do sucesso ou não da orientação deverá ser de até 6 meses. Caso persista a sintomatologia, deve-se avaliar a relação custo/benefício e se decidir pela terapia medicamentosa. O uso criterioso das diversas terapias disponíveis permite remissão ou alívio da sintomatologia em 92% das mastalgias cíclicas e 64% das mastalgias acíclicas.<sup>17</sup>

## ■ TRATAMENTO

O tratamento clínico é direcionado para a mastalgia, visto que as alterações encontradas na palpação serão observadas ou investigadas pela propedêutica mais adequada.

A falta de um melhor conhecimento da etiologia das AFBM acarreta algumas dificuldades no manuseio terapêutico.<sup>15</sup>

A grande diversidade de drogas sugeridas para o seu tratamento, bem como a falta de estudos bem-desenhados com maior número de participantes e maior tempo de seguimento, evidenciando informações mais precisas, fazem com que o tratamento das



AFBM seja, até certo ponto, sem embasamento. Outra questão importante é a escolha da melhor droga para se começar o tratamento,<sup>10</sup> visto que a falta de resposta a uma droga não impede responder favoravelmente a outra substância.<sup>18</sup>

Até o momento, nenhuma metanálise foi realizada para avaliar os resultados e efeitos de todos os agentes envolvidos no tratamento da mastalgia.<sup>10</sup>

O uso de placebo apresenta resposta satisfatória em 20% dos casos de mastalgia.<sup>8</sup>

As drogas utilizadas para o tratamento da mastalgia podem ser divididas, para fins didáticos, em substâncias hormonais e não hormonais.

## ■ Tratamentos hormonais

### Antiprolactinêmicos

#### Bromoergocriptina<sup>10,16,18</sup>

- Eficaz na mastalgia cíclica.
- Efeitos colaterais importantes: náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, hipotensão, tonteira etc.
- Posologia: dose máxima diária: 5 mg (2,5 mg 2 vezes/dia) durante 6 meses. Iniciar com dose menor: 1,25 mg ao deitar, aumentar 1,25 mg por semana até atingir a dose máxima.

#### Lisurida

- Eficácia semelhante à bromoergocriptina.
- Efeitos colaterais menos intensos.
- Posologia: 0,1 mg a 0,2 mg/dia, aumentando para até 0,4 mg, se necessário.

#### Cabergolina

- Eficácia semelhante à da bromoergocriptina.
- Efeitos colaterais menos intensos e menos frequentes.
- Posologia: 0,5 mg/semana administrado em 1 ou 2 doses. Aumentar semanalmente até atingir 1 mg/semana.

### Antiestrogênicos (SERMs)

#### Tamoxifeno<sup>2,8,10,14,16,19</sup>

- Eficaz para mastalgia cíclica ou acíclica.
- Índice de resposta em mais de 70% dos casos.
- Efeitos colaterais presentes em torno de 20% na dose de 10 mg/dia. Os principais são: hiperplasia endometrial, tromboembolismo venoso, alterações menstruais, fogachos, ganho de peso, alopecia, irritabilidade.
- Posologia: 10 mg/dia durante 3 a 6 meses.

#### Raloxifeno

- Eficaz para mastalgia cíclica ou acíclica.
- Poucos efeitos colaterais.
- Posologia: 60 mg/dia durante 6 meses.



## Afimoxifeno

- Antiestrogênico em apresentação gel para uso local.
- Ainda não está no mercado.

## Antigonadotróficos

### Danazol<sup>8,10,16,18</sup>

- É um derivado da testosterona e apresenta efeitos androgênicos em 20% das usuárias.
- É considerada eficaz para a melhoria da dor mamária, com índice de resposta de 50% a 75% das mastalgias cíclicas e acíclicas.
- Posologia: 200 mg/dia na fase lútea, podendo chegar até 400 mg/dia durante 3 a 6 meses.
- O danazol é teratogênico. Usar somente na mastalgia cíclica.

### Gestrinona<sup>9</sup>

- Mecanismo de ação semelhante ao do danazol.
- Efeitos colaterais do tipo androgênico (acne, seborreia, aumento da pilificação etc.).
- Posologia: 2,5 mg VO, 2 vezes por semana durante 3 meses.

### Análogo do hormônio liberador de gonadotrofina<sup>8,16</sup>

- Índice de resposta varia de 70% a 90%.
- Efeitos colaterais importantes.
- Deve ser utilizado somente em mastalgia grave e em pacientes refratárias a outros medicamentos.
- Posologia: Goserelina: 3,6 mg subcutâneo a cada 28 dias; Leuprolide: 3,75 mg a 7,5 mg uma aplicação IM/mês.

## Tratamentos não hormonais

### Ácidos graxos essenciais (poli-insaturados)

#### Ácido gama-linolêico (óleo de prímula)<sup>8,10,16,18,20</sup>

- Não há evidências atuais que demonstrem o benefício do ácido gama-linolêico (AGL) para o tratamento da mastalgia.
- Os estudos multicêntricos, duplos-cegos, controlados com placebo não demonstram diferença significativa entre os grupos, mostrando que a eficácia do AGL não difere do placebo.
- Os efeitos colaterais são pouco frequentes (2%)
- Posologia: 1 g 3 vezes/dia durante 3 a 6 meses.

#### Vitex *agnus castus*<sup>10,16</sup>

- Eficaz para o controle da mastalgia cíclica.
- Segurança e poucos efeitos colaterais.
- Posologia: 40 mg a 80 mg/dia durante 3 a 6 meses.



### Anti-inflamatórios<sup>8,16</sup>

- As evidências atuais são controversas quanto ao uso dos anti-inflamatórios (AINE) nas mastalgias.
- A tendência é utilizar o AINE tópico, o qual apresenta boa eficácia com mínimos efeitos colaterais.
- Posologia: diclofenaco gel: 3 vezes/dia durante 6 meses.

### Diuréticos<sup>8,9</sup>

- Indicados quando a sintomatologia mais exuberante for a congestão mamária ou o edema pré-menstrual, sendo prescritos nos dias que antecedem a menstruação.
- Espironolactona: 25 mg, 50 mg e 100 mg.
- Hidroclorotiazida: 25 mg e 50 mg.

### Ansiolíticos e antidepressivos

- Usar nos dias que antecedem a menstruação, principalmente quando fazendo parte do quadro de tensão pré-menstrual e nos quadros disfóricos, a fim de minimizar a tensão emocional.

### Vitaminas<sup>8</sup>

- As mais empregadas são: A1, B1, B6, C e E, isoladas ou combinadas.
- Os resultados são comparáveis aos do uso de placebo.

## CONDUTA NOS CISTOS

O diagnóstico do cisto mamário será confirmado pela ultrassonografia, apesar dos achados clínicos ou radiológicos.

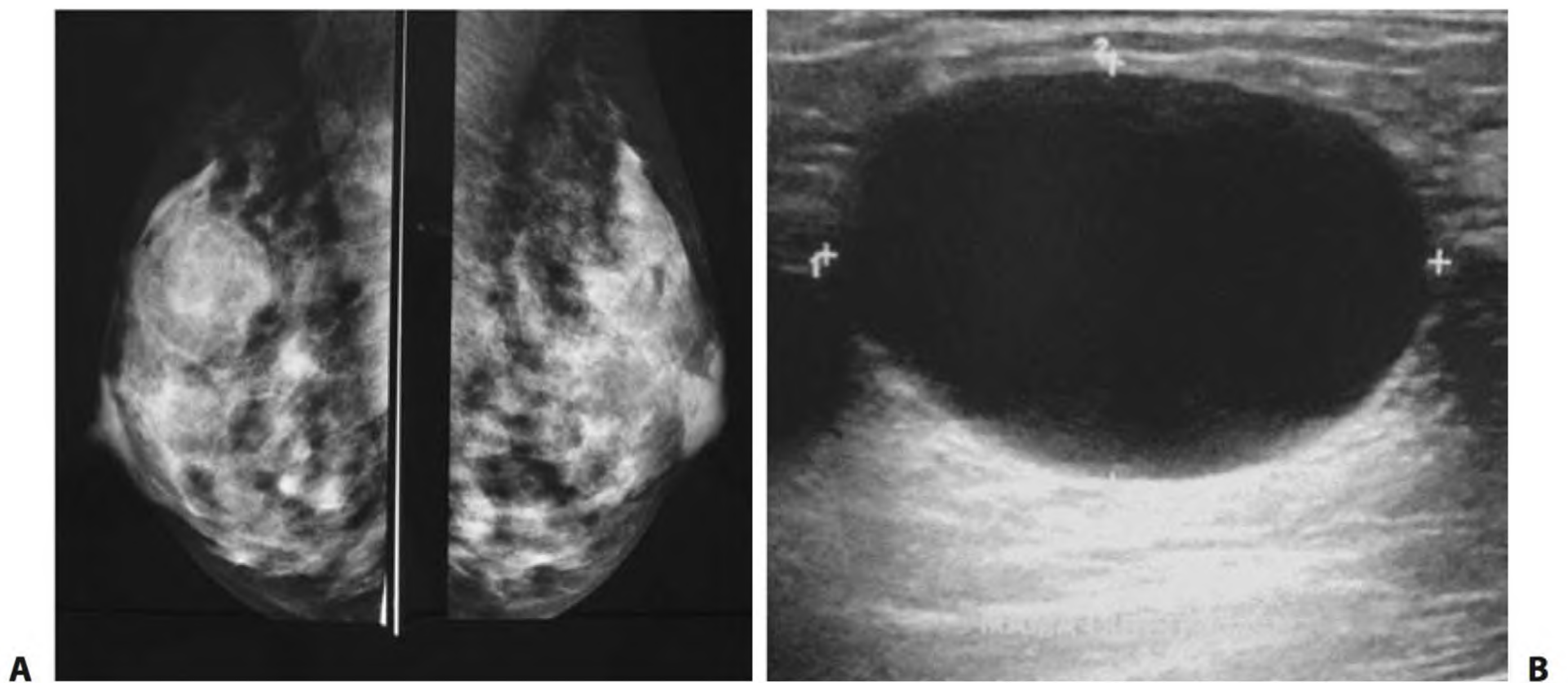
A prevalência estimada de mulheres entre 30 e 50 anos portadoras de cisto mamário é de 50% a 90%.<sup>21</sup>

Os cistos podem ser simples, quando apresentam conteúdo líquido fluido, parede delgada, regular e lisa. (Figura 13.3) Ocasionalmente o conteúdo líquido pode tornar-se espesso, dificultando a diferenciação entre nódulo sólido de baixa densidade ou cisto com conteúdo espesso e, nestes casos, chama-se cisto complicado. (Figura 13.4) O espessamento da parede do cisto também é um achado do cisto complicado.

Outro tipo de cisto é o cisto complexo, que se caracteriza pela presença de septações espessas ou pela presença de conteúdo misto, isto é, há um componente sólido que se adentra no interior da cavidade cística que contém líquido. (Figura 13.5) Este tipo de lesão denota uma patologia que pode ser benigna ou maligna. (Figura 13.6) Os cistos complexos de conteúdo misto não se enquadram dentro das AFBM, mas no capítulo das patologias.<sup>12</sup>

Outra forma de classificar os cistos é quanto ao volume e, nesse aspecto, não há consenso. A tendência sob o ponto de vista clínico é considerar macrocistos aqueles com volume igual ou superior a 10 mm, quando já há possibilidade de identificá-lo clinicamente,<sup>9</sup> embora ultrassonograficamente seja possível com diâmetro superior a 3 mm.<sup>8</sup>



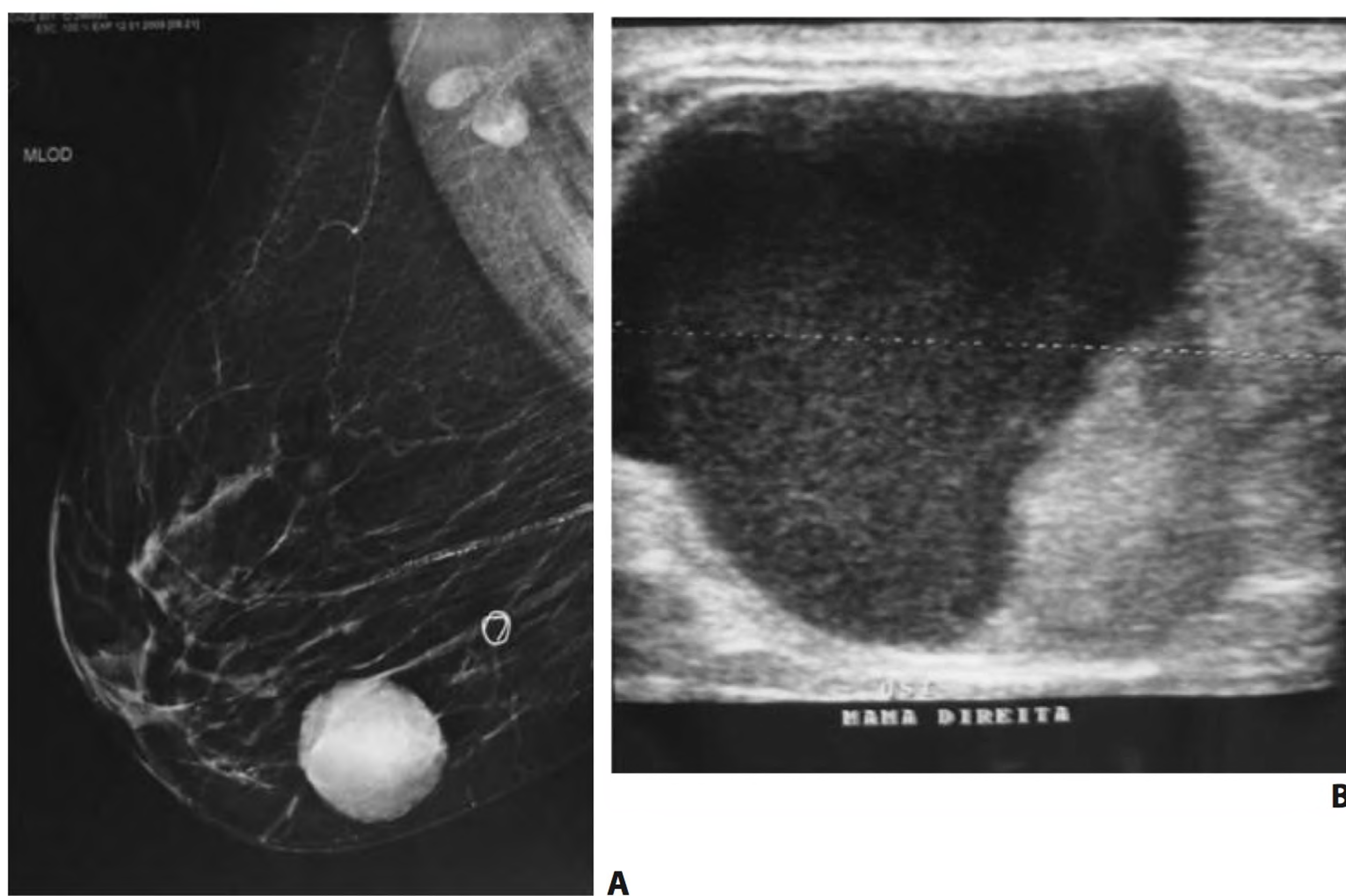


**FIGURA 13.3** (A) Mamografia evidenciando mama densa, com formação nodular isodensa no quadrante superior. Necessária realização da ultrassonografia. Imagem com características benignas. (B) Imagem anecoica com reforço acústico, parede lisa e regular, correspondendo a cisto simples (cortesia do CEPEN).



**FIGURA 13.4** Imagem hipoeoica com debris em seu interior correspondendo a cisto complicado com secreção espessa (cortesia do CEPEN).





**FIGURA 13.5** (A) Mama com predomínio de tecido adiposo, com imagem nodular regular, limites definidos, localizada no quadrante inferior. Necessário realizar ultrassonografia. (B) Imagem anecoica com formação sólida em sua parede, sugestiva de processo proliferativo, correspondendo a cisto complexo (cortesia do CEPEM).



**FIGURA 13.6** Imagem anecoica com pequena formação ecogênica em seu interior, sugestiva de vegetação, correspondendo a cisto complexo (cortesia do CEPEM).



Quanto aos revestimentos, podem ser classificados em:

- **Apócrinos:** quando revestidos por epitélio colunar alto. Geralmente são bilaterais e múltiplos e apresentam taxas elevadas de recidiva.<sup>21</sup>
- **Atenuados<sup>4</sup> ou transudativos:**<sup>21</sup> quando revestidos por epitélio plano. Ambos apresentam características próprias metabólicas e bioquímicas.<sup>21</sup>

No cisto simples ou complicado, a conduta inicial é o controle periódico. Se a paciente tem 40 anos ou mais, o controle será realizado por ocasião dos exames de rotina para a “prevenção” do câncer de mama. Abaixo dessa idade, dependerá do caso, porque as lesões não apresentam qualquer relação com o câncer de mama. Portanto, não há nenhuma conduta especial.

Quando o cisto adquire volume maior, produzindo dor ou desconforto, ou mesmo certo grau de ansiedade ou medo por parte da paciente, pode-se proceder ao seu esvaziamento por meio da punção por agulha fina (PAAF).<sup>21</sup> Quando o líquido aspirado apresentar aspecto sanguinolento ou citologia com células atípicas, haverá necessidade da excisão do mesmo. Outras situações que levam à indicação da excisão são: massa residual pós-punção, recidiva do cisto por mais de 3 vezes no período de 1 ano, cistos gigantes e achados suspeitos na mamografia após a punção.

Quanto ao cisto complexo com conteúdo misto, embora controversa, entendemos que a PAAF não é a melhor opção, sendo a excisão completa a melhor conduta, preservando-se a integridade do material, o que facilitará o trabalho do patologista. Nas séries de Berg,<sup>22-24</sup> 18% a 23% dessas lesões eram representadas por neoplasia maligna.

### ESSA INDICAÇÃO É BASEADA NOS ARGUMENTOS

- Uma vez identificada vegetação no interior do cisto, possivelmente trata-se de um processo proliferativo, do tipo papilífero, e que, portanto, requer estudo anatomopatológico.
- Este material vegetante é muito friável e, portanto, deve ser preservado junto com a cápsula do cisto e ser manuseado pelo patologista sob pena de danificar o material e prejudicar a conclusão do diagnóstico. Procedendo-se a PAAF, o cisto será esvaziado, e o conteúdo sólido (processo proliferativo) pode não ser mais visibilizado em função das densidades do conteúdo sólido e do tecido fibroglandular adjacente (isodensidades). Isso, no entanto, pode não ocorrer nas mamas predominantemente adiposas.
- A relação anatômica, conteúdo sólido e parede do cisto tem de ser avaliada, o que só é possível pelo exame anatomopatológico, bem como a definição de benignidade ou malignidade, e esta última, se *in situ* ou invasora.

Essas razões são suficientes para se entender a indicação da exérese do cisto complexo e a contraindicação da PAAF.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Powell DE, Stelling CB. Fibrocystic Breast Changes. In Powell DE, Stelling CB. The diagnosis and detection of breast disease. St Louis: Mosby – Year of book; 1994. p. 230-71.
2. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med*. 2005; 353: 275-85.
3. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985; 312: 146-51.
4. Fiorica JV. Alterações fibrocísticas. In Marchant DJ. Tratamento atual das doenças da mama I: doenças benignas. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda, 1994. p. 455-62.
5. Hutter RV. Goodbye to “fibrocystic disease”. *N Engl J Med*. 1985; 312: 179-81.
6. Love SM, Gelman RS, Silen W. Fibrocystic “disease” of the breast – a nondisease? *N Engl J Med*. 1982; 307: 1010-4.
7. Marchant DJ. Fibrocystic Changes. In Marchant DJ. Breast Disease. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1997. p. 21-30.
8. Kurbet S, Fonseca AM. Alterações funcionais benignas da mama aspectos atuais (displasia mamária). *Rev Bras Med*. 2004; 61: 47-52.
9. Barros ACSD, Salvador Silva. Alterações funcionais benignas da mama. In Oliveira HC, Lemgruber I, Costa OT. Tratado de Ginecologia – FEBRASGO. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2000. p. 1047-54.
10. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast*. 2007; 15: 503-12.
11. Souba WW. Avaliação e tratamento das doenças benignas da mama. In Bland KI, Cope land III EM. A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas. São Paulo: Manole, 1994. p.809-25.
12. Barros ACSD, Mori LJ, Andrade FE. Alterações funcionais benignas da mama. In Pinotti JA, Barros ACSD. Ginecologia moderna – Condutas da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da USP. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter, 2004. p. 491-7.
13. Kaiser JS, Helvie MA, Blacklaw RT, Roubidoux MA. Palpable Breast Thickening: Role of mammography and US in cancer detection. *Radiology*. 2002; 223: 839-44.
14. Morrow M, Wong S, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. *Surgery*. 1998; 124: 634-41.
15. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 353-72.
16. Menke CH, Delazeri GJ. Dor mamária: propedêutica e terapêutica. *FEMINA*. 2009; 37: 661-6.
17. Millet AV, Dirbas F. Clinical management of breast pain: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2002; 57: p. 451-61.
18. Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *The Lancet*. 1985; 326: 373-7.
19. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg*. 1988; 75: 845-6.
20. Blommers J, de Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, Bezemer PD, Meijer S. Evening primrose oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 1389-94.
21. Rinaldi P, Ierardi C, Constantini M, Magno S, et al. Cystic breast lesions: sonographic findings and clinical management. *J Ultrasound Med*. 2010; 29: 1617-26.
22. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesion of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*. 2003; 227: 183-91.
23. Berg WA. Sonographically depicted breast clustered microcysts: is follow-up appropriate? *AJR*. 2005; 185: 952-9.
24. Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48: 931-87.
25. Gateley CA, Mansel RE. Management of the painful and breast. *Br Med Bull*. 1991; 47: 284-94.
26. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH et als. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 229-37.
27. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on psthogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet*. 1987; 330: 1316-9.
28. Maha SA, Hadi A. Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *The Breast Journal*. 2000; 6: 407-9.



29. Peters F, Diemer P, Mecks O, Behnken J. Severity of Mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 54-60.
30. Singh H, Sethis S, Raber M, Petersen LA. Erros in cancer diagnosis: current understanding and future directions. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5009-18.
31. Tan-Chiu, WangJ, Constantino,JP, Soonmyung P et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 302-7.



ANDREA GLEZER  
MARCELLO D. BRONSTEIN

## INTRODUÇÃO

A prolactina (PRL) é um hormônio polipeptídico com mais de 300 ações em diferentes espécies, porém, sua principal função nos seres humanos se refere aos cuidados com o recém-nato, por meio da promoção do crescimento adicional e do desenvolvimento das glândulas mamárias na gestação e na lactação, garantindo a galactopoiese, bem como a indução fisiológica do hipogonadismo no puerpério. O papel fisiológico da PRL, no que se refere à reprodução no sexo masculino, não é bem-establishado.<sup>1</sup>

## FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A PRL é secretada por células especializadas da adeno-hipófise, os lactotrófos, e, diferentemente dos outros hormônios hipofisários, sua principal regulação é inibitória pela dopamina. Este neurotransmissor é secretado pelo hipotálamo, e sua ação sobre os lactotrófos depende da integridade da haste hipofisária, que une o hipotálamo à hipófise. Tumores da região selar e supraselar que comprimam a haste hipofisária impedem o aporte de dopamina aos lactotrófos e, portanto, a secreção de PRL se encontrará elevada. Esta situação é denominada desconexão de haste. Por outro lado, há diversos fatores liberadores da secreção de PRL, como a serotonina, o hormônio estimulador da tireotrofina (TRH) e o peptídeo vasoativo intestinal (VIP).<sup>1</sup>

A hiperprolactinemia é secundária a diversas causas, como condições fisiológicas (gestação, amamentação, estresse); farmacológicas e patológicas, como insuficiência renal e hepática, hipotireoidismo, adenomas hipofisários, outros tumores ou processos inflamatórios da região hipotálamo-hipofisária; e macroprolactinemia. Os prolactinomas, adenomas com secreção autônoma de PRL, são os tumores hipofisários mais comuns, com prevalência de 100 casos por milhão, que atingem mais frequentemente mulheres jovens, sendo 10 vezes mais frequentes no sexo feminino, na faixa etária dos 20 aos 50 anos. Em adultos com mais de 60 anos, a prevalência entre os gêneros é similar.<sup>1</sup> A identificação da etiologia da hiperprolactinemia é importante para que seja instituído o tratamento adequado.

A hiperprolactinemia, definida pela elevação dos níveis da PRL sérica acima dos limites normais, é a disfunção hipotálamo-hipofisária mais comum e causa importante de hipogonadismo e infertilidade. Souter *et al.*<sup>2</sup> avaliaram 1.705 mulheres com queixa de infertilidade, sendo hiperprolactinemia diagnosticada em 12,1% dos casos e confirmada, após



segunda dosagem de PRL, em 5,2% do total. A irregularidade menstrual foi relatada em 22% das pacientes, e 4% dessas mulheres eram portadoras de hiperprolactinemia. Porém, a elevação dos níveis de PRL também foi diagnosticada em 5,6% daquelas com ciclos regulares, sem diferença nos níveis de PRL entre os grupos. No entanto, a presença de macroprolactinemia não foi avaliada no estudo, o que pode ser a causa de hiperprolactinemia nas pacientes com ciclos regulares.

## ■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na hiperprolactinemia, a pulsatilidade da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), das gonadotrofinas e a resposta gonadal ao estímulo gonadotrófico estão alterados, levando ao hipogonadismo e às suas manifestações clássicas, em ambos os sexos: disfunção sexual, infertilidade, irregularidades menstruais e perda de massa óssea.<sup>1</sup> A galactorreia, considerada um marco no quadro clínico da hiperprolactinemia, não é um sinal obrigatório tampouco específico. Outros distúrbios, como obesidade e síndrome metabólica,<sup>3</sup> especialmente em homens; e alterações na qualidade de vida, têm sido atribuídos à hiperprolactinemia.<sup>4</sup> Finalmente, nos casos relacionados com macroprolactinomas e outros tumores da região hipotálamo-hipofisária, efeitos de massa como cefaleia e distúrbios visuais são frequentemente encontrados.<sup>1</sup>

## ■ Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico de hiperprolactinemia é realizado quando a dosagem de PRL sérica encontra-se acima do valor normal de referência (20 a 25 ng/mL em mulheres; 15 a 20 ng/mL em homens).<sup>5</sup> O estresse da punção venosa pode aumentar a secreção de PRL, em geral, em níveis pouco acima do valor normal. Há 2 estudos<sup>6,7</sup> que avaliaram se nova coleta de PRL após repouso de 30 min seria útil na identificação de pacientes com hiperprolactinemia leve relacionadas com o estresse, e em ambos 25% a 30% dos casos de hiperprolactinemia leve foram ligados ao estresse.

### IMPORTANTE

Isso significa que pacientes com hiperprolactinemia discreta, assintomáticos, com pesquisa de macroprolactina negativa, devem ser reavaliados após nova coleta em repouso. No entanto, como rotina, o repouso para dosagem de PRL não é indicado.

A dosagem de PRL deve ser realizada apenas quando indicada, ou seja, em indivíduos com sintomas possivelmente relacionados com hiperprolactinemia, uma vez que a macroprolactinemia é frequente na prática clínica. As indicações para dosagem de PRL sérica são presença de tumor hipofisário; ginecomastia; galactorreia e hipogonadismo hipogonadotrófico, que, no sexo feminino, caracteriza-se clinicamente por irregularidade menstrual ou amenorreia e, nos homens, disfunção sexual e infertilidade.<sup>1</sup>

Após confirmação do diagnóstico de hiperprolactinemia, as seguintes possibilidades etiológicas devem ser investigadas:

- Fisiológicas: gestação e lactação, estimulação mamária.
- Farmacológicas: medicações antipsicóticas, antidepressivos, opiáceos, cocaína, medicações anti-hipertensivas (verapamil, metildopa), medicações que atuem no trato



gastrointestinal (metoclopramida, domperidona), inibidores de protease usados no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida no adulto (SIDA) e uso de estrógenos.

- Associadas às doenças sistêmicas: insuficiência renal, insuficiência hepática.
- Associadas às doenças endocrinológicas: hipotireoidismo primário, síndrome de ovários policísticos (SOP), doença de Addison e doença de Cushing.
- Secundária a secreção autônoma de PRL por adenomas hipofisários: prolactinomas, tumores de secreção mista de PRL e de hormônio de crescimento (GH).
- Secundária a outros tumores da região hipotálamo-hipofisária ou a doenças infecciosas ou infiltrativas que acometam a haste hipofisária, levando à desconexão de haste, como, macroadenomas hipofisários não funcionantes, craniofaringeomas, metástases, hipofisite linfocítica, sarcoidose, tuberculose, pós-cirurgia ou radioterapia, entre outros.
- Estimulação dos nervos intercostais por cirurgia mamária ou torácica, trauma da parede torácica.
- Macroprolactinemia.
- Idiopática.

Para identificar a causa da hiperprolactinemia, pode-se seguir o fluxograma da Figura 14.1.

Entre as medicações que mais frequentemente causam hiperprolactinemia, por ação antagonista dopaminérgica, estão os antipsicóticos e neurolépticos, como a risperidona, o haloperidol e a sulpirida; e drogas de efeito no trato gastrointestinal, como o metoclopramida e a domperidona. Se for possível a suspensão da droga, nova dosagem de PRL sérica poderá ser realizada a partir de 3 dias. Do contrário, deve-se realizar ressonância magnética (RM) de hipófise para afastar causa patológica associada.<sup>8</sup>

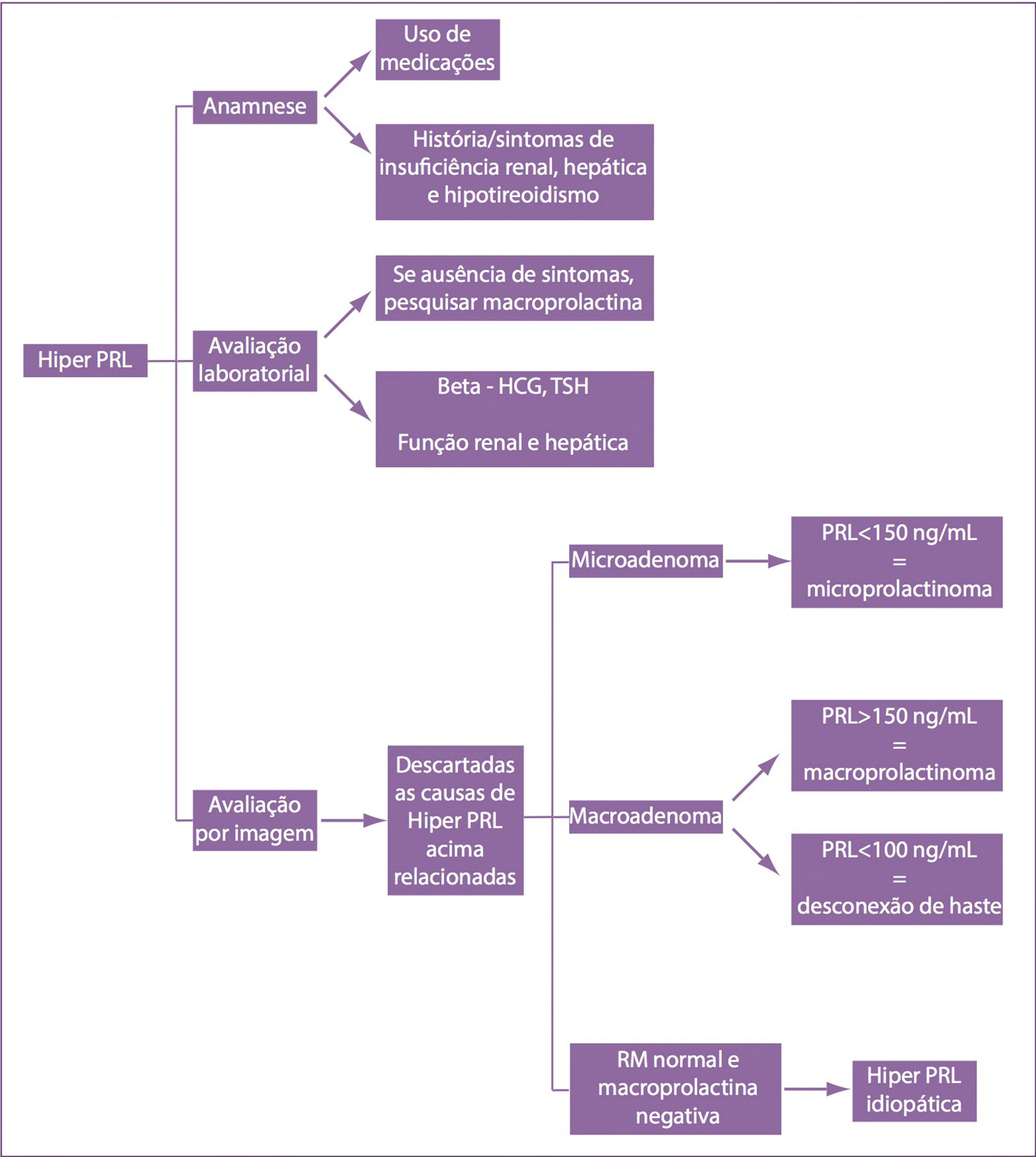
### IMPORTANTE

No hipotireoidismo primário, o principal mecanismo do aumento da secreção de PRL é a elevação dos níveis do TRH. Os níveis séricos de PRL normalizam após reposição adequada com levotiroxina.<sup>9</sup>

Com relação à SOP, em contradição a dados prévios que demonstraram hiperprolactinemia em até 30% dos pacientes, estudos mais recentes não confirmaram qualquer relação fisiopatológica entre as 2 condições, podendo ser apenas uma associação ao acaso.<sup>10,11</sup> Por isso, em pacientes que permanecem com sintomas de irregularidade menstrual após normalização da PRL, se o tratamento específico estiver indicado, será necessária a investigação de outras causas que justifiquem os sintomas, como SOP.

A estimulação mamária em mulheres não gestantes pode levar ao aumento dos níveis de PRL devido ao reflexo neurogênico. Por esse mecanismo, afecções na parede torácica, como herpes zóster, traumas mecânicos ou químicos, podem estar relacionadas com a hiperprolactinemia.<sup>12</sup> A estimulação mamária no exame clínico, na ultrassonografia e na mamografia tem um efeito mínimo sobre os níveis de PRL.<sup>13</sup>





RM: ressonância magnética.

**FIGURA 14.1** Fluxograma para diagnóstico diferencial em hiperprolactinemia (hyperPRL).

A PRL pode ser classificada de acordo com seu peso molecular em forma monomérica, dimérica e macroprolactina. Esta última apresenta alto peso molecular e baixa atividade biológica.<sup>14</sup> Em pacientes normo e hiperprolactinêmicos, a principal isoforma circulante é a monomérica, porém, em cerca de 25% dos indivíduos com hiperprolactinemia,<sup>15</sup> a principal isoforma é a macroprolactina, situação denominada por macroprolactinemia. A macroprolactina causa hiperprolactinemia por redução do clareamento renal e por redução do estímulo do tônus dopaminérgico. Em um indivíduo com macroprolactinemia verdadeira, ou seja, cujas concentrações séricas



de PRL monomérica estão dentro do limite da normalidade, não se esperam sintomas relacionados com a hiperprolactinemia. Portanto, esta é uma situação de dissociação entre o quadro clínico e o laboratorial, e sua pesquisa deve ser realizada em indivíduos hiperprolactinêmicos assintomáticos, nos quais a solicitação da dosagem de PRL inicial é discutível. A macroprolactinemia é uma situação benigna quanto à fertilidade. Vallette-Kasic *et al.*<sup>16</sup> avaliaram 106 indivíduos com macroprolactinemia, e 7 mulheres engravidaram durante o acompanhamento, com partos sem complicações. Nos casos de macroprolactinemia com níveis elevados de PRL monomérica, sintomas relacionados com a hiperprolactinemia podem estar presentes, e a investigação etiológica deve ser realizada. Por outro lado, em pacientes com macroprolactinemia verdadeira e infertilidade, outras causas de infertilidade podem coexistir e devem ser pesquisadas.<sup>17</sup>

Frente a um paciente com hiperprolactinemia sintomática, após exclusão de gestação, uso de medicações que possam causar hiperprolactinemia, insuficiência renal, insuficiência hepática e hipotireoidismo, deve-se proceder à realização de RM da região selar, a fim de identificar se a causa é um tumor hipofisário com secreção autônoma de PRL (prolactinoma), ou se outros tumores hipofisários ou da região, bem como doenças infiltrativas ou infecciosas, são a causa da hiperprolactinemia por desconexão de haste. Nos prolactinomas, em geral, o nível de PRL sérico é proporcional ao tamanho tumoral. Portanto, em microprolactinomas, esperam-se níveis de PRL séricos de até 200 ng/mL e, em geral, macroprolactinomas acima desses níveis.<sup>18</sup> Karavitaki *et al.*<sup>19</sup> avaliaram os níveis de PRL em pacientes com tumores hipofisários não funcionantes com desconexão de haste e, em 98,7%, os níveis foram menores que 95 ng/mL. Dessa forma, embora haja exceções, nos adenomas hipofisários não secretores, o nível de PRL não ultrapassa 100 ng/mL. A diferenciação entre um prolactinoma e a hiperprolactinemia por desconexão de haste é fundamental, pois a terapêutica, em especial quando há compressão das vias ópticas e deficiência visual, é completamente diferente.

### IMPORTANTE

Quando todas as etiologias mencionadas foram excluídas e a RM selar é normal, faz-se o diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática, embora a presença de microadenomas não detectáveis na imagem não possa ser ignorada.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da hiperprolactinemia tem por objetivos cessar a galactorreia e restaurar o estado de eugonadismo e, portanto, a disfunção sexual e a fertilidade. Se a causa for tumoral, o tratamento também buscará controlar o seu crescimento e restaurar a função hipofisária quando esta é prejudicada. As modalidades terapêuticas disponíveis para os prolactinomas são tratamento clínico, cirúrgico e por irradiação.

### Tratamento clínico

Os agonistas dopaminérgicos (AD) são padrão-ouro para o tratamento dos prolactinomas e, em nosso meio, estão disponíveis os derivados de ergotamina: bromocriptina (BRC) e cabergolina (CAB). Essa classe de drogas promove redução da secreção hormonal, inibição da transcrição do gene da PRL, bem como a redução do prolactinoma.



A CAB é a droga de escolha, uma vez que apresenta melhor tolerabilidade e maior eficácia que a BRC. A dose inicial da CAB é, em geral, de um comprimido de 0,5 mg 2 vezes por semana, e a titulação é realizada em função da resposta.<sup>20</sup> O uso da CAB promove normalização dos níveis séricos de PRL em mais de 85% dos casos e redução tumoral em mais de 80% dos casos, enquanto a BRC promove normalização dos níveis de PRL em 80% dos microprolactinomas e em 70% dos macroprolactinomas.<sup>21</sup>

Os principais efeitos colaterais dos AD são náuseas, vômitos e hipotensão postural, enquanto congestão nasal, câimbras e distúrbios psiquiátricos estão entre efeitos mais raros. A CAB foi relacionada com a valvopatia em pacientes portadores de doença de Parkinson, utilizando doses muito elevadas de CAB e nos quais há maior prevalência de outros fatores de risco para valvopatia. A CAB, e não a BRC, tem ação agonista no receptor de serotonina 5HT2B, fato que pode promover proliferação de fibroblastos e insuficiência valvar, em especial nas valvas tricúspide e pulmonar. Nos pacientes em uso de CAB para o tratamento de hiperprolactinemia, a valvopatia pela medicação ainda é assunto controverso. De 11 estudos publicados a esse respeito, totalizando 795 usuários de CAB, em apenas 1 deles houve associação entre o uso da CAB e a presença de insuficiência tricúspide moderada.<sup>22,23</sup> De qualquer forma, até a obtenção de dados mais consistentes, a monitorização individualizada com ecocardiograma é desejável.

Apesar de crônico, o tratamento com AD pode se associar à remissão da hiperprolactinemia, havendo pacientes que permanecem normoprolactinêmicos mesmo após suspensão da droga. Passos *et al.*<sup>24</sup> obtiveram em 20,6% dos pacientes tratados com BRC (25,8% em microprolactinomas e 15,9% em macroprolactinomas), normoprolactinemia após suspensão da droga em tempo mediano de 44 meses. Taxas ainda maiores de remissão foram verificadas com CAB por Colao *et al.*<sup>25</sup> 69% em microprolactinomas e 64% em macroprolactinomas, em um tempo mediano de uso, em torno de 40 meses. No entanto, para Dekkers *et al.*,<sup>26</sup> em metanálise recente, que inclui 19 estudos sobre suspensão de AD, sendo apenas 4 com CAB, a média de pacientes em remissão foi de 21%, com tendência a maior média entre os que usaram CAB (35%) quando comparados àqueles que usaram BRC (20%). Embora, as *guidelines* da *Endocrine Society*<sup>20</sup> sugiram que a suspensão dos AD deva ser realizada de forma gradual, em pacientes tratados por pelo menos 2 anos, consideramos que a retirada de AD deva ser individualizada.

### ● Tratamento cirúrgico

As indicações para o tratamento cirúrgico dos prolactinomas incluem: inadequada redução nos níveis de PRL e/ou não redução/crescimento tumoral em vigência de altas doses de AD; prolactinomas com compressão de vias ópticas promovendo deficiência visual que não reverta com o uso de AD a curto prazo; apoplexia tumoral sintomática; e fistula líquórica pela redução tumoral com uso de AD. A evolução cirúrgica depende da experiência e da habilidade do neurocirurgião, bem como dos níveis de PRL, e das dimensões e do grau de invasão do tumor. Gillam *et al.*,<sup>26</sup> avaliando 50 séries cirúrgicas, mostraram remissão em 74,7% dos microprolactinomas e em 33,9% dos macroprolactinomas. A taxa de recorrência na mesma análise foi de 18,2%, em micros, e de 22,8%, em macroprolactinomas, o que reduz a eficácia do tratamento a longo prazo.

### ● Radioterapia

Entre os tumores hipofisários, os prolactinomas são os mais radioresistentes e, portanto, a indicação da radioterapia se restringe aos tumores resistentes às terapêuticas



habituais com crescimento tumoral apesar do uso de AD e da cirurgia. A normalização média dos níveis de PRL com a radioterapia foi de 31,4% nos estudos compilados por Gillam *et al.*,<sup>26</sup> número que não difere ao analisar-se o tipo de radioterapia e uso de AD ou de cirurgia como tratamentos combinados. Os efeitos colaterais incluem lesão do trato óptico; 50% de risco de hipopituitarismo em 10 a 20 anos, alterações neuropsicológicas; bem como o aparecimento de tumores secundários e acidentes vasculares cerebrais (AVC).

### ■ **Fertilidade e gravidez**

Em pacientes do sexo feminino, o tratamento com AD restaura a fertilidade na maioria dos casos. Na falta de resposta ao tratamento medicamentoso, e nos casos de microprolactinomas, a indução da ovulação com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas recombinantes pode ser indicada.<sup>28</sup>

Em pacientes portadoras de microadenomas, o risco de crescimento tumoral com repercussão clínica na gestação é de até 5% e, portanto, logo após a confirmação da gestação, o uso de AD é suspenso. A paciente deve ser acompanhada clinicamente a cada trimestre da gestação, e a dosagem sistemática de PRL não é indicada. Na vigência de cefaleia importante ou queixa visual com alteração em exame neuroftalmológico, a realização de RM sem contraste está indicada, preferencialmente após o primeiro trimestre. Se houver crescimento tumoral importante, o uso de AD deverá ser reintroduzido. Já para pacientes com macroadenomas, o risco de crescimento tumoral com repercussão clínica é de 15% a 35%. Assim, em paciente com macroprolactinoma expansivo, devemos aguardar a redução tumoral para dentro dos limites da sela túrcica por, pelo menos, 1 ano de tratamento com AD antes de autorizar a gestação. Quando a redução tumoral não ocorre, o tratamento cirúrgico está indicado. A manutenção ou não dos AD durante toda a gestação fica a critério do especialista. A avaliação neuroftalmológica deve ser realizada periodicamente. Nos casos em que a suspensão do AD resultou em crescimento tumoral, a conduta inicial é reintrodução do medicamento. Se este não for eficaz, o tratamento cirúrgico está indicado, preferencialmente no segundo trimestre.<sup>29</sup>

Em homens, além da disfunção sexual, o hipogonadismo por hiperprolactinemia pode promover alterações no espermograma, principalmente no que se refere à motilidade. Colao *et al.*<sup>30</sup> demonstraram que a qualidade do espermatozoide aproximou-se do encontrado em controles apenas após 24 meses de tratamento com CAB. Portanto, deve-se reavaliar o paciente com queixa de infertilidade por um período mais prolongado que o necessário para restaurar os níveis normais de testosterona.

Em pacientes portadores de prolactinoma que permaneçam hipogonádicos apesar do tratamento clínico, o uso do citrato de clomifeno tem se mostrado útil na elevação dos níveis de testosterona, mesmo na ausência de normalização dos níveis de PRL. Esta abordagem apresenta vantagens sobre a reposição de testosterona por restaurar a fertilidade.<sup>31</sup>

### ■ **Prolactimomas agressivos**

Tumores hipofisários agressivos são definidos pela presença de expansão ou invasão extensa de estrutura vizinhas, pelo rápido crescimento tumoral e/ou pela presença de tumores gigantes, com mais de 4 cm em seu maior diâmetro. O diagnóstico de carcinoma hipofisário é realizado na presença de metástases. Carcinomas hipofisários são extrema-



mente raros, porém o tipo mais frequente entre eles é o prolactinoma. Os prolactinomas agressivos são mais comuns em pacientes jovens do sexo masculino. A prevalência de resistência aos AD em prolactinomas ocorre em cerca de 10% dos microprolactinomas e em 18% dos macroprolactinomas.<sup>1</sup> O principal mecanismo da resistência é relacionado com a redução dos receptores dopaminérgicos dos prolactinomas.<sup>32</sup>

A estratégia inicial para tratar os pacientes resistentes parcialmente aos AD é o aumento escalonado da dose da medicação. Ono *et al.*<sup>33</sup> obtiveram normalização dos níveis de PRL em 96,2% dos pacientes com dose de até 12 mg por semana de CAB. Vale lembrar que a dose máxima de CAB em bula é de 2 mg semanais. Outras estratégias ainda em fase de estudos clínicos são o uso de análogos de somatostatina, de moléculas quiméricas na ligação entre receptores D2 e de somatostatina, o uso de moduladores do receptor de estrógenos, de antagonistas do receptor de PRL e de drogas antiláblicas, como temozolamida e inibidores de mTor ou de tirosina quinase.

## CONCLUSÃO

A hiperprolactinemia é uma importante causa de hipogonadismo e infertilidade, especialmente entre mulheres jovens. Diagnosticar a causa dessa condição é fundamental para a indicação do tratamento adequado. Nas hiperprolactinemias idiopáticas e nos prolactinomas, o tratamento de escolha é o uso de AD. O tratamento cirúrgico e por irradiação são opções para os casos de resistência e intolerância aos AD.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: DeGroot LJ & Jameson JL editors. *Endocrinology*, 6<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010. p. 333-57.
2. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility. *Fertil Steril*. 2010; 94(3): 1159-62.
3. Paraíba, D.B. ; Glezer, A. ; Bronstein, M.D. . Eixo dopaminérgico na síndrome metabólica. In: Luciano Ricardo Giacaglia, Maria Elizabeth Rossi da Silva, Rosa Ferreira dos Santos (Org.). *Tratado de Síndrome Metabólica*. 1 ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 159-66.
4. Kars M, van der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinomas. *Pituitary*. 2008; 11(3): 247-54.
5. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(5): 575-96.
6. Muneyyirci DO, Goldstein D, Reyes FI. Diagnosis of stress-related hyperprolactinemia. Evaluation of hyperprolactinemia with rest test. *N Y State J Med*. 1989; 89: 205-8.
7. Vieira JGHV, Oliveira JH, Tachibana T, Maciel RMB, Hauache OM. Avaliação dos níveis de prolactina sérica: é necessário repouso antes da coleta? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(3): 569.
8. Molitch, ME. Drugs and Prolactin. *Pituitary*. 2008; 11: 209-18.
9. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Guçlu F and Özmen B. The prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine Journal*. 2010; 57(12): 1011-15.
10. Filho RB, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gyneco Endocrinol*. 2007; 23(5): 267-72.
11. Robin G, Catteau-Jonard S, Young J, Dewailly D. Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality? *Gynecol Obstet Fertil*. 2011; 39(3): 141-5.



12. Faubion WA, Nader S. Spinal cord surgery and galactorrhea: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 465-6.
13. Saraç F, Tutuncuo lu P, Ozgen AG, Saygili F, Yilmaz C, Bilgen I, Memi A. Prolactin levels and examination with breast ultrasound or mammography. *AdvTher.* 2008; 25(1): 59-66.
14. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, Bronstein MD. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 1048-55.
15. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 633-43.
16. Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, Gunz G, Morange S, Enjalbert A, Martin PM, Jaquet P, Brue T. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 581-8.
17. Khandwala HM. Macroprolactinemia in a patient with infertility and hyperprolactinemia. *South Med J.* 2006; 99(11): 1282-4.
18. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, Barros AI, Faria M, Nascimento GC, Lima JG, Nóbrega LH, Cruz TP, Mota A, Ramos A, Violante A, Lamounier Filho A, Gadelha MR, Czepielewski MA, Glezer A, Bronstein MD. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a brazilian multicenter study with 1234 pacientes, *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 436-44.
19. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(4): 524-9.
20. <http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/Diagnosis-Treatment-of-Hyperprolactinemia.pdf>
21. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 904-9.
22. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(5): 267-78.
23. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G, Lombardi G. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3.777-84.
24. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8): 3.578-82.
25. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003; 349(21): 2023-33.
26. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1): 43-51.
27. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Reviews.* 2006; 27: 485-534.
28. Serafini P, Motta ELA, White JS. Restoration of ovarian cyclicity and ovulation induction in hypopituitary women. Em: *Pituitary Tumors in Pregnancy*, Bronstein MD, editor, Kluwer Academic Publishers, 2001. p. 173-94.
29. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(5): 301-10.
30. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(3): 307-13.
31. Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161(1): 163-9.



32. Passos VQ, Fortes MA, Giannella-Neto D, Bronstein MD. Genes differentially expressed in prolactinomas responsive and resistant to dopamine agonists. *Neuroendocrinology*. 2009; 89(2): 163-70.
33. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12): 4721-7.



## INTRODUÇÃO

A introdução da contracepção significou um grande avanço para a saúde e a liberdade feminina, proporcionando à mulher fazer seu planejamento reprodutivo e, assim, escolher se deseja ou não ter filhos e, em caso positivo, no momento em que considera propício. O planejamento reprodutivo também tem impacto no aumento do intervalo intergestacional, uma vez que curtos intervalos intergestacionais são considerados um fator de aumento de morbimortalidade materna e neonatal em qualquer mulher.<sup>1-3</sup> Curtos intervalos intergestacionais (intervalo entre o último parto e a gestação seguinte inferior a 18 meses) estão associados a maior risco de agravos perinatais (prematuridade, baixo peso e restrição de crescimento) e maternos.<sup>1-3</sup>

As tentativas de planejamento reprodutivo datam de épocas remotas da civilização, com o uso de métodos com eficácia e segurança bem aquém do desejável. Dos métodos com eficácia comprovada, os não hormonais foram os primeiros a serem desenvolvidos, com o primeiro preservativo criado em 1709. Somente em 1950, o contraceptivo hormonal oral foi desenvolvido em laboratório, sendo liberado para uso na população geral a partir de 1960.<sup>4</sup> Assim, o primeiro método hormonal a ser utilizado foi a pílula contraceptiva combinada contendo noretinodrel e mestranol (Enovid®). A presença do estrógeno (no caso, o mestranol) associada ao progestógeno (noretinodrel) ocorreu ao acaso inicialmente, uma vez que já se sabia que o responsável por inibir a ovulação era o progestógeno. Isso aconteceu porque as primeiras pílulas contendo “supostamente” apenas noretinodrel foram purificadas em uma segunda fase de pesquisa, ocorrendo mais sangramentos inesperados e irregulares com o noretinodrel purificado do que com a primeira versão. Com exame mais detalhado das 2 versões de noretinodrel, observou-se que a primeira versão do progestógeno estava contaminada com mestranol, o que garantiu maior controle de sangramento.<sup>5</sup> Dessa forma, a presença do estrógeno na contracepção hormonal foi conveniente para garantir melhor controle de ciclo.

Durante os últimos 50 anos, várias modificações foram feitas nos contraceptivos hormonais (CHs) para aumentar efetividade, tolerabilidade, segurança e aceitabilidade.<sup>6</sup> Essas mudanças compreenderam redução de dose do estrógeno e progestógeno, criação de progestógenos menos androgênicos, contraceptivos de progestógeno isolado, novas vias de prescrição hormonal e, recentemente, a inclusão de estrógeno natural (valerato de estradiol e 17-betaestradiol) na contracepção combinada oral. Atualmente há várias opções de CHs, apesar de o CH oral ainda ser a modalidade hormonal mais utilizada e conhecida no Brasil.<sup>7</sup>



■ CLASSIFICAÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Os contraceptivos são divididos em não hormonais e hormonais. Os CHs podem ser classificados conforme sua composição (Tabela 15.1) e via de administração (Tabela 15.2). A composição refere-se à presença do progestógeno isolado ou associado ao estrógeno (combinado). Já a via de administração significa administração do CH pela via oral ou não oral (transdérmica, vaginal, intramuscular, intrauterina e subdérmica).

**TABELA 15.1** Classificação dos contraceptivos hormonais quanto à sua composição

Progestógeno isolado	Estrógeno associado ao progestógeno (métodos combinados)
Oral Injetável trimestral (AMPD) SIU-LNG Implante liberador de ENG	Oral Injetável mensal Anel vaginal Adesivo

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito, SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, ENG: etonogestrel.

**TABELA 15.2** Classificação dos contraceptivos hormonais quanto à via de administração

Métodos orais	Métodos não orais
Oral combinado Oral de progestógeno isolado	Injetável trimestral (AMPD) Injetável mensal Anel vaginal SIU-LNG Implante liberador de ENG

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito, SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, ENG: etonogestrel.

Os contraceptivos orais combinados (COCs) podem ser classificados quanto à dosagem de etinilestradiol (EE). São considerados de alta dosagem aqueles COCs com dosagem de EE ≥ 50 mcg, enquanto os COCs com dosagem de EE < 50 mcg são considerados de baixa dosagem. Há ainda os COCs com dose ultrabaixa de EE, que são aqueles contendo 15 mcg ou 20 mcg de EE. Os COCs podem ainda ser classificados quanto à composição e à dose dos hormônios utilizados nos comprimidos de uma cartela: monofásicos (a maioria dos COCs existentes, a mesma dose de estrógeno e progestógeno em todos os comprimidos de uma cartela, representada por uma única cor dos comprimidos), bifásicos (pílulas de 2 cores diferentes na cartela do COC, o que significa 2 doses diferentes de estrógeno e progestógeno), trifásicos (pílulas de 3 cores diferentes na cartela do COC, o que indica 3 doses diferentes de estrógeno e progestógeno) e, mais recentemente, quadrifásicos (pílulas de 4 cores diferentes na cartela do COC, significando 4 diferentes doses de estrógeno e progestógeno). A separação em fases tem como



principal objetivo o controle do ciclo em mulheres que sangram durante o uso de COCs monofásicos. Por último, existe a classificação dos COCs em gerações, que depende de sua introdução no mercado norte-americano,<sup>8</sup> as quais estão descritas na Tabela 15.3.

**TABELA 15.3** Classificação dos contraceptivos em gerações

Geração	Composição
Primeira	COC com dose de EE ≥ 50 mcg associado a um dos progestógenos: noretindrona, noretisterona, linestrol ou noretinodrel
Segunda	COC com dose de EE < 50 mcg associado a um dos progestógenos: levonorgestrel ou norgestrel
Terceira	COC com dose de EE < 50 mcg associado a um dos progestógenos: gestodeno, desogestrel ou norgestimato
Sem classificação	COC com dose de EE < 50 mcg associado a um dos progestógenos: drospirenona*, clormadinona* e ciproterona. Os COCs com estrógeno natural entrariam no grupo sem classificação.

\*há autores que classificam os COCs contendo estes progestógenos como de quarta geração.

Os COCs podem ser usados de maneira cíclica (com pausa de 4 a 7 dias, a depender da composição de cada contraceptivo oral) ou estendida/contínua (sem pausa). Apesar de a eficácia teórica ser a mesma entre as formas de uso do COC, a pausa mais curta (4 dias) parece estar associada a maior eficácia contraceptiva do que a observada nos contraceptivos orais com pausa tradicional de 7 dias. Isso porque a chance de esquecimento é menor com pausa curta do que com intervalo tradicional.<sup>9</sup> Considerando que a pausa curta ou ausência de pausa seria mais associada a menor chance de falha, alguns COCs usam placebo na pausa, que são identificados por comprimidos de cor diferente na cartela de um COC.

Entre os métodos não orais, existem os chamados contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC – *long-acting reversible contraception*), que são aqueles em que o intervalo de administração é superior a um mês.<sup>10</sup> Dessa forma, dos CHs disponíveis no Brasil, constituem LARCs o implante liberador de etonogestrel, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e o injetável trimestral. A vantagem dos LARCs é a alta eficácia, na medida em que não dependem de ação diária da usuária, sendo, por isso, fortemente recomendados para grupos de baixa adesão, como adolescentes e usuárias de álcool e outras drogas.<sup>11</sup>

MECANISMOS DE AÇÃO

Os CHs são métodos que agem primariamente por mecanismos pré-fertilização, sendo que o progestógeno é o principal responsável pelos efeitos anticonceptivos observados. O principal efeito do progestógeno é a inibição do pico pré-ovulatório de hormônio luteinizante (LH). Além disso, exerce efeitos locais no útero, como alteração



do muco cervical, tornando-o hostil ao espermatozoide (interferindo na motilidade do espermatozoide); bem como exerce efeito antiproliferativo no endométrio e altera a motilidade tubária. O estrógeno age inibindo o pico de hormônio folículo-estimulante (FSH) e, com isso, interfere negativamente no crescimento folicular.<sup>5</sup> Dos CHs disponíveis, apenas o SIU-LNG e as minipílulas (pílulas contendo apenas progestógeno, porém a dose só inibe a ovulação em < 50% das mulheres usuárias, prevalecendo os mecanismos locais de anticoncepção, especialmente o efeito no muco) não inibem a ovulação sistematicamente nas usuárias. É importante frisar que existe pílula apenas de progestógeno (PP) (no momento, apenas a de desogestrel), que inibe a ovulação como primeiro mecanismo, semelhante ao contraceptivo oral combinado. Apesar de a eficácia teórica das PPs (independente se inibem ou não a ovulação) ser a mesma, a PP que inibe a ovulação garante, na prática, redução de até 73% nas taxas de gravidez comparadas àquelas relacionadas com as PPs que não inibem de maneira sistemática a ovulação.<sup>12</sup>

EFICÁCIA

É importante que a mulher saiba que nenhum método é infalível, mas que o uso correto minimiza as chances de falhas. Em cada contraceptivo, há a taxa de falha inerente ao método (uso perfeito ou teórico) e a taxa de falha associada ao uso típico do método. Quanto mais dependente da usuária for o método para manter sua eficácia, maior será a diferença entre as taxas de falhas do uso perfeito e do uso típico do método (pílula, preservativo, por exemplo). Assim, métodos que independem da usuária para manter sua eficácia (dispositivo intrauterino, implante e método cirúrgico) são mais eficazes para mulheres com fatores de risco para baixa adesão, por exemplo, adolescentes e usuárias de álcool e outras drogas.<sup>11,13</sup> A Tabela 15.4 mostra as taxas de falhas e de continuidade de cada método em 1 ano de uso.<sup>13</sup>

**TABELA 15.4** Percentual de mulheres que apresentam falha do método contraceptivo durante o primeiro ano de uso (típico e perfeito) e percentual de continuidade do uso ao final do primeiro ano

	Taxa de falha do método (%) em 100 mulheres em 1 ano de uso		
Método	Uso típico	Uso perfeito	Taxa de continuidade do método (%) após 1 ano
Nenhum	85	85	n/a
Espermicida	29	18	42
Coito interrompido	27	4	43
Abstinência periódica	29	1-9	51
Diafragma	16	6	57

Continua



Continuação da Tabela 15.4

Preservativo			
Feminino	21	5	49
Masculino	15	2	53
Pílula (combinada ou apenas de progestógeno)	8	0,3	68
Adesivo / Anel	8	0,3	68
Injetável trimestral	3	0,3	56
Injetável mensal	3	0,05	56
DIU			
Cobre (T380A)	0,8	0,6	78
SIU-LNG	0,1	0,1	81
Implante liberador de etonogestrel	0,05	0,05	84
Cirúrgicos			
Vasectomia	0,15	0,1	100
LT	0,5	0,5	100

Adaptada de Trussell (2007).<sup>13</sup>  
DIU: dispositivo intrauterino, SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, LT: laqueadura tubárea.

■ DESCRIÇÃO DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS EXISTENTES

Todos os métodos descritos devem ser iniciados até o quinto dia do ciclo menstrual. A forma de uso, bem como a composição de cada método, será descrita a seguir. Com exceção do injetável trimestral, o retorno à fertilidade dos demais CHs é igual ao uso de métodos não hormonais.<sup>14</sup> O injetável trimestral, pela possibilidade de depósito em algumas mulheres, pode atrasar o retorno à fertilidade; no entanto, em 2 anos após a sua interrupção, a taxa de gravidez é superior a 90%.<sup>14</sup>

- **Contraceptivos orais combinados:** compostos que apresentam estrógeno (na maioria das vezes, etinilestradiol) e progestógeno (vide Tabela 15.3). O uso do COC pode ser com pausa ou contínuo, conforme já discutido. Também já foram abordadas a dosagem e as fases de um COC.
- **Pílulas apenas de progestógeno:** existem as chamadas minipílulas (levonorgestrel, noretisterona e linestrenol), cuja dose não inibe a ovulação em todas as mulheres, tendo efeitos contraceptivos predominantemente por mecanismos locais. Conforme já descrito, há uma PP que inibe a ovulação similar a um COC, é a pílula de desogestrel. Todas as PPs devem ser usadas de forma contínua, sem pausa. Como qualquer método de progestógeno, a mulher deve ser orientada sobre a mudança do padrão de sangramento e de que amenorreia ocorre em 40% a 60% das usuárias (normalmente após 6 meses de uso do método).



- **Injetável mensal:** os injetáveis mensais são compostos por associação entre um estrógeno natural (valerato de estradiol, cipionato de estradiol) e um progestógeno (noretisterona, medroxiprogesterona). São usados mensalmente de forma intramuscular. É importante ressaltar que pode ocorrer amenorreia em até 25% das usuárias, sem prejuízo da função reprodutiva futura.<sup>14</sup>
- **Injetável trimestral:** no Brasil, dispomos do acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), usado trimestralmente intramuscular. Como qualquer método de progestógeno, a mulher deve ser orientada sobre a mudança do padrão de sangramento e de que a amenorreia pode ocorrer em 50% a 80% das usuárias (normalmente após 3 ampolas).
- **Anel vaginal:** método em forma de anel plástico flexível e transparente, a ser usado na vagina sem posição preferencial. O anel não é reutilizável. Usa-se um anel por 21 dias e, após retirado, um novo anel deverá ser inserido após 7 dias da retirada do anterior. Pode também ser usado de maneira contínua, sem pausa. Libera diariamente 15 mcg de etinilestradiol e 120 mcg de etonogestrel.
- **Adesivo:** método transdérmico. Na caixa, há 3 adesivos, sendo a troca semanal por 3 semanas, com pausa de 7 dias ou sem pausa (uso contínuo). Libera diariamente 20 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de norelgestromina.
- **Implante liberador de etonogestrel:** implante a ser usado subdérmico, em braço não dominante da mulher. É inserido com aplicador próprio, após anestesia local. Tem duração de 3 anos com altíssima eficácia contraceptiva. Como qualquer método de progestógeno, a mulher deve ser orientada sobre a mudança do padrão de sangramento e de que amenorreia pode ocorrer em 20% a 40% das usuárias (geralmente após 6 meses de uso). O implante que existe atualmente não é radiopaco, porém, em breve, será lançada uma versão radiopaca do produto.
- **Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel:** consiste em um endoceptivo que libera levonorgestrel diretamente dentro do útero. Tem forma de T, é radiopaco, mede 32 mm e libera 20 mcg/dia de levonorgestrel. Tem duração de 5 anos. Como qualquer método de progestógeno, a mulher deve ser orientada sobre a mudança do padrão de sangramento e de que amenorreia pode ocorrer em 20% a 60% das usuárias (geralmente após 6 meses de uso).

## ■ EFEITOS ADVERSOS

Qualquer medicação possui efeitos adversos, e a manutenção do uso depende da paciente e do médico, que devem pesar riscos, benefícios e gravidade do efeito adverso. Para fins didáticos, os efeitos adversos serão divididos em gerais e metabólicos.

### ● Gerais

Os efeitos gerais podem ser relacionados com estrógeno, progestógeno ou ambos. Vale apenas lembrar que mesmo o estrógeno natural (valerato de estradiol ou 17-betaestradiol) é capaz de promover os mesmos efeitos gerais do que o etinilestradiol, sendo a única diferença observada no impacto metabólico.

Considerando os efeitos adversos com frequência superior a 1 caso/1.000 usuárias, estão apresentados na Tabela 15.5 os principais efeitos gerais. Após a tabela, será discutida a associação de CH com peso e sintomas depressivos, uma vez que há mais mitos do que fatos nestas associações.



**TABELA 15.5** Efeitos adversos relacionados com estrógeno e progestógenos

Efeitos estrogênicos	Efeitos decorrentes dos progestógenos
• Náuseas	• Aumento de apetite
• Vômitos	• Acne e oleosidade da pele
• Mastalgia	• Sangramento uterino irregular
• Cefaleia	• Edema
• Irritabilidade	• Aumento de peso
• Edema	
• Cloasma	

O CH pode promover aumento de peso em uma parcela pequena de mulheres (5% a 12% delas), independentemente do método hormonal escolhido (com exceção do injetável trimestral). Não se pode achar que ganhar peso é sempre edema. Não se sabe exatamente por que isso ocorre com esta parcela de mulheres e com as demais usuárias não. Mesmo sendo conhecidos os efeitos anabólicos do progestógeno, não há resposta com base em evidências no momento que aponte como um CH pode promover aumento de peso. No entanto, aproximadamente 12% das usuárias de DIU-Cobre também têm aumento de peso em 3 anos de acompanhamento.<sup>15</sup> Assim, a média de ganho de peso associado aos métodos hormonais (com exceção do injetável trimestral – AMPD) é geralmente igual à das usuárias de DIU-cobre, ou seja, de mulheres que não usam hormônio. Já o AMPD promove ganho de peso em cerca de 24% das usuárias (especialmente em mulheres de peso normal), o que faz com que a média de ganho de peso deste CH seja superior ao de mulheres que não usam hormônio.<sup>15</sup> É importante deixar claro que, mesmo com o uso do AMPD, 75% das mulheres irão manter seu peso estável. Para finalizar o tópico, um estudo incluiu 2 coortes suecas para avaliar o efeito dos contraceptivos combinados no peso e avaliou mulheres nascidas em 1962 e 1972. O estudo mostrou que a idade foi a única variável preditora de ganho de peso, e que a mulher tende a ganhar 0,45 kg/ano dos 19 aos 44 anos. O uso de contraceptivos combinados não influenciou o ganho de peso ao longo do tempo.<sup>16</sup>

Outra associação polêmica ocorre entre CH e sintomas depressivos. O sistema nervoso central (SNC) sofre grande influência dos esteroides sexuais, pois a distribuição de receptores para estes hormônios é muito grande. Muito do que se sabe são efeitos de hormônios naturais em cérebros de animais, porém os efeitos no cérebro humano podem se diferir do que é observado em animais. Além disso, é importante ter cuidado com a extrapolação de resultados de hormônios naturais para os sintéticos usados em contracepção. O estradiol contribui para o desenvolvimento da diferença cerebral gênero dependente e regula muitos sistemas de neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina). Já a progesterona participa da regulação dos sistemas opioides, serotoninérgico e colinérgicos. Como se liga em receptores do GABA, pode ter um efeito benzodiazepínico *like* (tranquilizador), o que no passado levou à associação com depressão. O maior estudo que avaliou CH e depressão envolveu 913 mulheres, de 18 a 29 anos, e 2.310, de 30 a 54 anos. O trabalho avaliou sintomas depressivos, bem-estar psicológico e risco de diagnóstico de doença psiquiátrica em usuárias de



COC e de SIU-LNG. O estudo mostrou que o CH não causa nenhum diagnóstico psiquiátrico, mas pode levar a alterações de humor em mulheres predispostas com traços de personalidade depressiva ou ansiosa, porém sem diagnóstico fechado de nenhuma desordem psiquiátrica.<sup>17</sup>

## ■ Metabólicos

Os CH possuem efeitos metabólicos adversos que devem ser conhecidos, pois a prescrição inadequada pode agravar doenças preexistentes. No entanto, deve-se deixar claro que o CH reduz a mortalidade da mulher em todas as faixas etárias quando comparado a não usuárias de métodos hormonais.<sup>18</sup>

## Efeitos tromboembólicos

O risco absoluto de trombose venosa (TEV) de mulheres no menacme é baixo (em torno de 1 a 5 casos de TEV em cada 100 mil mulheres). É bem-documentada a relação de TEV com o uso de contraceptivos combinados, especialmente pela presença de estrógeno. O aumento de risco é da ordem de 2 a 8 vezes, no máximo, comparando a mulheres não usuárias. No entanto, o puerpério aumenta mais ainda o risco de TEV, chegando a aumentar em 60 vezes o risco comparado a mulheres fora do puerpério e não usuárias de CHs. Os CHs combinados aumentam o risco de TEV por uma série de eventos pró-coagulantes (aumento da síntese de alguns fatores de coagulação, redução de alguns anticoagulantes naturais e, especialmente, por promover resistência à proteína C ativada). A dose de EE influencia o risco de TEV. CHs com doses de EE  $\geq$  a 50 mcg têm o dobro de risco de TEV do que aqueles com menos de 50 mcg. Entre doses menores que 50 mcg (35, 30, 25 e 20 mcg), não há diferença significativa no risco de TEV. Não se sabe ainda se contraceptivos contendo estrógenos naturais terão menor risco de TEV do que aqueles com EE. O tipo de progestógeno associado ao estrógeno também influencia o risco de TEV, sendo o levonorgestrel (mais androgênico) o mais seguro, aumentando em 2 vezes o risco comparado ao das não usuárias de métodos hormonais. Os demais progestógenos aumentam em 4 vezes o risco, sem diferenças significativas entre eles. Porém, como o risco absoluto é baixo com qualquer progestógeno associado ao estrógeno, se a paciente tiver benefício adicional de uso de outro progestógeno, que não o levonorgestrel, não haverá nenhum problema em se optar por outras associações estroprogestogênicas. Vale lembrar que os progestógenos isolados não alteram o risco de TEV, sendo indicados para mulheres de risco para TEV ou com passado de eventos tromboembólicos.<sup>19-21</sup> Já a trombose arterial, representada pelo infarto agudo do miocárdio (IAM) e pelo acidente vascular cerebral (AVC), é ainda mais rara do que a TEV, o que dificulta o estudo da influência dos CH no risco de trombose arterial. Porém, é descrito maior risco de IAM e AVC entre usuárias de CH combinados, especialmente se associado a algum fator de risco, como tabagismo e hipertensão arterial. Os dados mais consistentes apontam que a dose de EE  $\geq$  50 mcg é associada a maior risco de ocorrência destas enfermidades, porém doses mais baixas não abolem o risco. Diferentemente da TEV, na qual está bem-establishado qual progestógeno mais seguro, não se sabe qual progestógeno tem menor risco de trombose arterial.<sup>20</sup> Assim como para o risco de TEV, os progestógenos isolados também não estão associados a aumento de risco de IAM e AVC, sendo indicados para mulheres de risco ou que já tiveram um desses eventos.<sup>21</sup>



## Efeitos no metabolismo lipídico

Os CH podem afetar as lipoproteínas, sendo mais frequente aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL) e de triglicérides (TG). O aumento de TG é da ordem de 30% a 80% dos valores iniciais. O aumento é provocado pela síntese hepática de TG pelo EE. A via não oral do EE, ao contrário do que ocorre na terapia de reposição hormonal, provoca o mesmo aumento dos TG (da ordem de 50%) que a via não oral.<sup>22</sup> Assim, em mulheres com hipertrigliceridemia importante, o indicado seria não usar EE por via alguma, preferindo os métodos não hormonais ou os que contêm apenas progestógeno.<sup>21</sup>

## Efeitos no metabolismo de carboidrato

Sabe-se que o EE reduz a sensibilidade à insulina. No entanto, uma metanálise mostrou que o uso de CH não tem impacto significativo no metabolismo glicídico de mulheres não diabéticas.<sup>23,24</sup>

## Efeitos na pressão arterial

O etinilestradiol tem um efeito pró-hipertensivo, na medida em que provoca aumento da síntese hepática de angiotensinogênio.<sup>25</sup> Mesmo as vias não orais (anel e adesivo) que contêm etinilestradiol provocam esse efeito.<sup>19,24,26</sup> O efeito é mais relevante quando a mulher é hipertensa, pois o uso de contraceptivos combinados (independentemente da dose) pode descontrolar a pressão de hipertensas, sendo a descontinuação dos métodos combinados uma importante medida de controle da pressão arterial nesses casos.<sup>21,27</sup> Em normotensas, o efeito é pouco relevante nas doses habituais, podendo aumentar o risco de hipertensão especialmente em uso de COC de alta dosagem de etinilestradiol.<sup>19</sup>

## Efeitos no risco de câncer de mama

A associação entre câncer de mama e uso de contraceptivos combinados é controversa, mostrando desde um pequeno aumento de risco até ausência de associação.<sup>28-29</sup> Os estudos de maior casuística normalmente não encontram associação relevante entre uso de COC e risco de câncer de mama.<sup>29</sup>

## Massa óssea

Com exceção do injetável trimestral (AMPD), os demais métodos, sejam combinados ou apenas de progestógeno, não afetam a densidade mineral óssea (DMO) de maneira negativa. Já o AMPD pode levar à redução da DMO (menor que 1 desvio-padrão),<sup>30</sup> no entanto, a redução é transitória, assim como a redução provocada pela amamentação.<sup>30-31</sup> Mulheres que usaram até 13 anos de AMPD (e descontinuaram o método) não apresentaram diferença na DMO quando comparadas com mulheres que não usaram métodos hormonais.<sup>32</sup> Mesmo em mulheres pós-menopausadas, a medida de DMO em ex-usuárias de AMPD por 9 anos não foi diferente daquela das que não usaram métodos hormonais.<sup>31</sup>

## INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Atualmente a prescrição de qualquer contraceptivo deve ser baseada nos critérios médicos de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (OMS). Isso porque os



critérios avaliam o uso de contraceptivos em diversas situações clínicas, mostrando quando são indicados e quando são contraindicados. Essas orientações são revistas periodicamente, sendo que há previsão de nova revisão em 2012. As orientações estão disponíveis gratuitamente no *site* da OMS: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/en/index.html).<sup>21</sup> Essas diretrizes são partilhadas pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)<sup>33</sup> e pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).<sup>34</sup>

É importante estar atento às orientações, uma vez que a prescrição de um CH pode afetar negativamente uma eventual doença da paciente. As Tabelas 15.6 e 15.7 mostram determinações e exemplos de situações comuns na prática da Endocrinologia.

**TABELA 15.6** Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial de Saúde

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilizar o método em quaisquer circunstâncias.
2	As vantagens em utilizar-se o método geralmente superam os riscos, teóricos ou provados.	Utilizar de modo geral o método.
3	Os riscos, comprovados ou teóricos, superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos que métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.
4	Risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado.	Não utilizar o método (proscrito).

Adaptada de WHO, 2009.<sup>21</sup>

**TABELA 15.7** Situações clínicas comuns do uso de contraceptivos hormonais

Condição	Progestógeno Isolado		Contraceptivo combinado	
	Oral		Oral	
	Implante	Injetável	Vaginal	Injetável
	SIU-LNG		Transdérmico	
<b>Doença cardíaca isquêmica</b> (atual ou pregressa) <b>ou AVC</b>	2	3	4	4
<b>Obesidade</b> (IMC ≥ 30 kg/m²)	1	1	2	2
<b>Tabagismo</b>				
a) Idade < 35 anos	1	1	2	2
b) Idade ≥ 35 anos	1	1	3/4 *	3

Continua



Continuação da Tabela 15.7

Múltiplos fatores de risco para DCV	2	3	3/4 **	3/4 **
<i>Diabetes mellitus</i>				
a) Doença não vascular (independente do uso ou não de insulina)	2	2	2	2
b) Com lesão de órgão-alvo (vasculopatia, neuropatia, nefropatia ou retinopatia)	2	3	3/4 **	3/4 **
c) Mais de 20 anos de doença	2	3	3/4 **	3/4 **
<b>Dislipidemia</b>	2	2	2/3#	2/3#
<b>HAS</b>				
a) História de HAS, quando PA não pode ser aferida	2	2	3	3
b) HAS controlada, quando PA pode ser aferida	2	1	3	3
c) Níveis elevados de PA (mmHg):				
I. PAS: 140-159 ou PAD:90-99	1	2	3	3
II. PAS ≥160 ou PAD≥100	2	3	4	4
d) Doença vascular	2	3	4	4

Adaptada de WHO (2009).<sup>21</sup>  
SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, AVC: acidente vascular cerebral, HAS: hipertensão arterial sistêmica, PA: pressão arterial.  
\* Muda para categoria 4 se fumar ≥ 15 cigarros/dia. \*\* A depender da severidade de cada caso (o prescritor tem de avaliar quais fatores estão presentes, ver a classificação de cada fator e decidir caso a caso).  
# Quando é aumento de LDL, é categoria 2; porém se é aumento de triglicérides, torna-se categoria 3.

Assim, uma portadora de síndrome dos ovários policísticos (SOP) com hipertrigliceridemia e hipertensa não poderá iniciar tratamento com contraceptivos combinados, pelo aumento dos triglicérides e descontrole da PA promovidos pelo EE. Dessa forma, deverá ser prescrito para contracepção um método não hormonal ou apenas de progestógeno. O controle do hiperandrogenismo deverá ser feito com outras medicações antiandrogênicas, como, p. ex., a espironolactona.

É importante observar que a mudança da via de administração do estrógeno em contracepção não se traduz em benefício metabólico diferentemente do que ocorre com a terapia de reposição hormonal no climatério. Isso porque, em geral, usa-se o etinilestradiol, um estrógeno sintético potente que consegue induzir as mesmas alterações hepáticas independentemente da via de administração. Assim, a síntese de



angiotensinogênio (e, por consequência, efeito na PA), o aumento de cerca de 50% nos triglicérides e o aumento de risco de trombose são semelhantes entre a via oral e não oral dos métodos combinados.<sup>22,23,27</sup>

É importante lembrar que, após a orientação sobre quais métodos a mulher pode ou não usar por parte do médico, a escolha final de qual método deverá ser prescrito cabe à mulher (Lei nº 9263 de 12 de janeiro de 1996).<sup>36</sup>

## BENEFÍCIOS NÃO CONTRACEPTIVOS DOS CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

É importante o conhecimento dos benefícios não contraceptivos dos CHs, pois estes efeitos garantem mais adesão das usuárias ao método. Além disso, há mulheres que vão iniciar os CHs por seus benefícios não contraceptivos, e não propriamente pelo efeito anticonceptivo.

São provados os seguintes benefícios não contraceptivos dos CH:<sup>18</sup>

- Redução da mortalidade.
- Redução do volume menstrual e de anemia.
- Redução da dismenorreia.
- Regularização do ciclo menstrual (com os métodos combinados, sendo o anel vaginal o método com menor risco de *spotting*).
- Redução da dor pélvica provocada pela endometriose.
- Redução dos sinais de hiperandrogenismo (acne e hirsutismo).
- Redução dos sintomas de tensão pré-menstrual.
- Redução do risco de câncer de ovário (cerca de 40%), endométrio (50%) e color-retal (cerca de 20%).

Alguns benefícios associados aos contraceptivos reportados no passado, como efeito positivo na massa óssea e nos leiomiomas, não foram provados em estudos mais recentes. Atualmente, um possível efeito na massa óssea é considerado não clinicamente relevante e, nos miomas, já foram reportados efeitos negativos e positivos, porém sabe-se que não há nenhuma relação entre CH e leiomiomas, apenas redução do sangramento provocado por estes.<sup>18</sup>

## CONTRACEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

A contracepção de emergência é representada pelo uso do dispositivo intrauterino, pela pílula combinada e pela pílula apenas de progestógeno após relação sexual desprotegida para evitar uma gestação não planejada. Como este capítulo trata de CHs, abordaremos apenas os 2 últimos métodos. Os contraceptivos de emergência reduzem em 57% a 93% o risco de gravidez após uma relação desprotegida.<sup>36</sup>

A pílula combinada é usada como esquema de Yuzpe: 100 mcg de EE + 500 mcg de LNG de 12 h em 12 h por 24 h, com eficácia até 72 h após a relação sexual desprotegida. As demais pílulas combinadas, com outros progestógenos, não são recomendadas para contracepção de emergência.

Posteriormente, com o conhecimento de que bastava o progestógeno para a contracepção de emergência, foi lançada a pílula de progestógeno isolado com objetivo de



uso pós-coital. Assim, temos o levonorgestrel isolado, 0,75 mg de 12 h em 12 h por 24 h ou 1,5 mg em dose única (preferível), com eficácia até 120 h após a relação sexual. A pílula de emergência contendo apenas progestógeno é mais eficaz e apresenta menos efeitos adversos que a pílula combinada.<sup>36</sup>

Os 2 métodos, disponíveis no Brasil, previnem a gestação por interferir no processo de ovulação, abolindo-o ou postergando-o. No passado, acreditava-se que apresentavam os mesmos mecanismos que os contraceptivos hormonais de progestógeno, ou seja, alteravam a motilidade tubária, o muco cervical e o endométrio.

### IMPORTANTE

No entanto, estudos recentes mostraram que a dose alta e aguda de progestógeno só interfere na ovulação. Para corroborar o fato, os contraceptivos hormonais de emergência só funcionam se ofertados pré-ovulação, após a ovulação não são capazes de reduzir nenhuma gravidez.<sup>36</sup>

Recentemente, um modulador seletivo do receptor de progesterona com mecanismo pré- e pós-fertilização foi aprovado fora do nosso país para uso como contraceptivo de emergência, o ulipristal. Esse medicamento já é usado em outros países como contraceptivo de emergência, tendo maior eficácia que o contraceptivo de emergência que contém apenas levonorgestrel.

## CONCLUSÃO

### Seleção do método a ser prescrito

De forma geral, para indicar as opções contraceptivas disponíveis, primeiramente o médico deve avaliar se a mulher tem alguma restrição a algum método contraceptivo. Caso a mulher tenha alguma limitação, deverão ser oferecidas apenas as opções seguras para a paciente (categorias 1 e 2 da OMS).

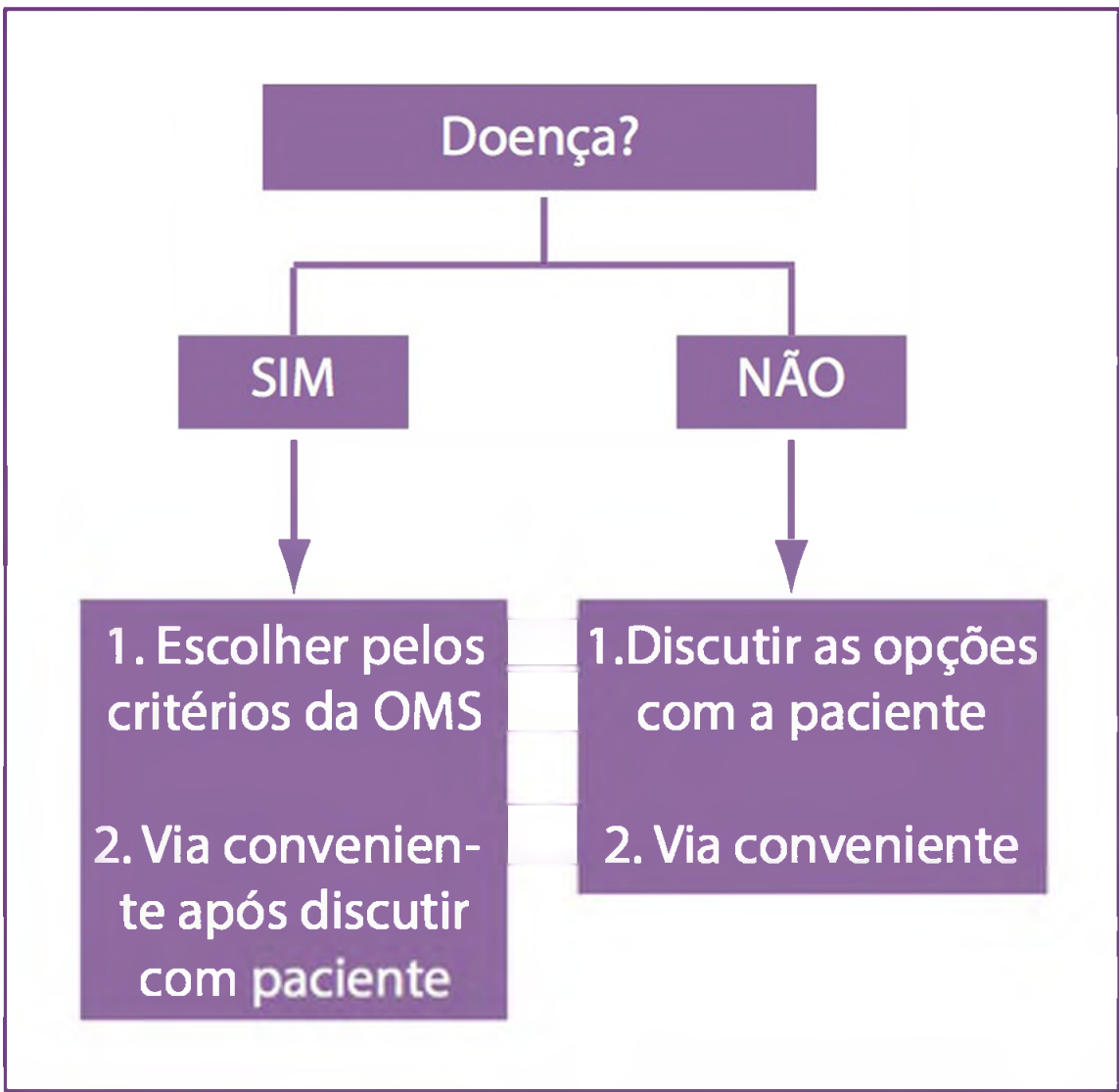
### IMPORTANTE

Outro ponto importante a ser considerado é o benefício não contraceptivo de um CH, o que deverá ser levado em conta tanto para garantir uma contracepção mais adequada para a paciente como também para aumentar a adesão ao método.

Em qualquer caso, a escolha final do método cabe à mulher, uma vez que, quando a escolha é feita pelo médico, cerca de 72% das mulheres descontinuem após 1 ano de uso do método. Já quando a escolha é feita pela própria mulher, o percentual cai para cerca de 9%.<sup>37</sup> Assim, o papel do médico é orientar a paciente sobre os métodos contraceptivos disponíveis, cabendo a ela a escolha final do método.

Antes de iniciar o uso de um contraceptivo, é imperativa uma boa história clínica para avaliar se existem situações que afetam a prescrição. Além disso, deve ser feito exame físico para avaliar a PA e a presença de doença inflamatória pélvica (caso a mulher deseje DIU). Normalmente, exames complementares são desnecessários, a não ser em situações clínicas específicas.





**FIGURA 15.1** Organograma de prescrição de contracepção. Gratuito no *site* descrito da OMS.

### ■ Uso contínuo de contraceptivos orais combinados

Não só os COCs, como também outros métodos combinados (anel e adesivo) podem ser usados de maneira estendida ou contínua. O regime contínuo é considerado aquele que o uso de contraceptivo dura mais de 28 dias; em geral, são 63 ou 84 dias de uso contínuo de contraceptivo combinado, seguido de pausa de 7 dias. Porém, há mulheres que usam sem pausa por longos períodos. Em relação aos regimes cíclicos, há menor taxa de sintomas pré-menstruais (dismenorreia, cefaleia, edema, cansaço, entre outros) associados ao regime contínuo, sem diferença em termos de impacto metabólico.<sup>22, 38-41</sup> No entanto, é importante ressaltar que ainda faltam estudos de longo prazo para comprovar a mesma segurança em termos de risco/benefício do regime contínuo em relação ao cíclico, uma vez que os estudos disponíveis têm duração máxima de 12 a 24 meses.

Este capítulo pretendeu fazer uma revisão do estado da arte da contracepção hormonal feminina. Com relação à contracepção hormonal masculina, ainda não se tem nenhum método hormonal disponível para os homens, os quais ainda se encontram em fase de pesquisa, independentemente da formulação ou da via de administração.<sup>42</sup>

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ*. 2000; 321(7271): 1255-9.
2. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(4): 297-308.
3. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermúdez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295(15): 1809-23.
4. Connell EB. Contraception in the prepill era. *Contraception*. 1999; 59 (Suppl 1): 7S-10S.
5. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15(Suppl 2): 12S-8S.
6. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and



- progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(Suppl 4): 9S-13S.
7. Ministério da Saúde. Brasil. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança/ Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. – Brasília: Ministério da Saúde. 2009. 300p.
8. Shufelt CL, Merz CNB. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009; 53(3): 221-31.
9. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011; 37: 118.
10. Grimes DA. Forgettable Contraception. *Contraception.* 2009 ; 80: 497-9.
11. ACOG Committee Opinion. Increasing Use of Contraceptive Implants and Intrauterine Devices to Reduce Unintended Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2009; 114(6): 1434-8.
12. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007541. DOI: 10.1002/14651858.CD007541.pub2.
13. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Ko wal D. *Contraceptive Technology: Nineteenth Revised Edition.* New York NY: Ardent Media, 2007.
14. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception.* 2011; 84(5): 465-77.
15. Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, Morais SS, Bahamondes L, Fernandes AM. Variations in body mass index of users of depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Contraception.* 2010; 81(2): 107-11.
16. Lindh I, Ellström AA, Milsom I. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Hum Reprod.* 2011; 26(7): 1917-24.
17. Toffol E, Heikinheimo O, Koponen P, Luoto R, Partonen T. Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Hum Reprod.* 2011; 26(11): 3085-93.
18. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(Suppl4): S4-8.
19. Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(4): e81-9.
20. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ.* 2011; 343: d6423.
21. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/en/index.html).
22. Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, Torloni MR, Barbieri M, Araujo FF. Extended regimens of the combined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol: effects on lipid metabolism. *Contraception.* 2011; 84(2): 155-9.
23. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids *Rev Endocr Metab Disord.* 2011; 12(2): 63-75.
24. Soares GM, Vieira CS, de Paula Martins W, Dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(1): 160-9.
25. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin aldosterone system and blood pressure. *Steroids.* 1996; 61 (4): 166-71.
26. Sitruk-Ware RL, Menard J, Rad M, Burggraaf J, de Kam ML, Tokay BA, Sivin I, Kluft C. Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined hormonal contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen. *Contraception.* 2007; 75(6): 430-7.
27. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005; 19(6): 451-5.
28. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk



- of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(6): 631-50.
29. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007; 335(7621): 651.
  30. Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73(5): 470-87.
  31. Viola AS, Castro S, Marchi NM, Bahamondes MV, Viola CF, Bahamondes L. Long-term assessment of forearm bone mineral density in postmenopausal former users of depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2011; 84(2): 122-7.
  32. Viola AS, Castro S, Bahamondes MV, Fernandes A, Viola CF, Bahamondes L. A cross-sectional study of the forearm bone mineral density in long-term current users of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate. *Contraception*. 2011; 84(5): e31-7.
  33. FEBRASGO. Manual de Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS para uso de Métodos Anticoncepcionais. 2010.
  34. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. *MMWR*. 2010; 59 (No. RR4): 1-85.
  35. BRASIL. Lei N° 9.263, de 12/01/1996.
  36. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*. 2012; 82: 404-9.
  37. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(Suppl 4): S9-13.
  38. Guazzelli CA, Barreiros FA, Torloni MR, Barbieri M. Effects of extended regimens of the contraceptive vaginal ring on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2012; 85(3): 253-6.
  39. Rad M, Kluft C, de Kam ML, Meijer P, Cohen AF, Grubb GS, Constantine GD, Burggraaf J. Metabolic profile of a continuous versus a cyclic low-dose combined oral contraceptive after one year of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(2): 85-94.
  40. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr, Cruz AM. Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. *Contraception*. 2010; 81(2): 102-6.
  41. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod*. 2006; 21(3): 573-8.
  42. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3:CD004316.



MARCIO RUTOWITSCH  
PAULO ANTÔNIO OLDANI FELIX

## ■ ACNE

A acne é uma afecção das glândulas pilossebáceas muito frequente, totalizando cerca de 14% das consultas dermatológicas no Brasil,<sup>1</sup> apresentando-se desde quadros leves a formas com comprometimento sistêmico.<sup>2</sup> Devido a sua alta frequência e por, na maioria das vezes, ser autolimitada, já foi considerada fisiológica. Entretanto, devido ao grave impacto psicossocial que ela causa, comparável a doenças sistêmicas como a asma, o diabetes, a artrite e a epilepsia, esse conceito foi abandonado.<sup>3,4</sup> Atualmente, é considerada uma doença crônica, podendo estar associada a doenças endocrinológicas e com autoimunidade.<sup>2</sup> Estudos recentes associam a acne ao risco aumentado de doenças tireoidianas nas mulheres, doença inflamatória intestinal, *diabetes mellitus* e à presença de autoanticorpos.<sup>3</sup>

A acne parece ter caráter familiar, porém devido a sua alta incidência, é difícil a comprovação.<sup>5</sup> Acomete todas as faixas etárias, com pico de incidência entre os 12 e 24 anos, sendo a dermatose mais frequente entre os adolescentes, chegando, no Ocidente, a atingir 95% dos meninos e 83% das meninas com 16 anos de idade.<sup>3,5,6</sup>

Acomete ambos os sexos, porém, devido ao estímulo androgênico, sua frequência e gravidade são maiores nos sexo masculino. Acomete todas as etnias, sendo menos frequente nos orientais e negros.<sup>6</sup> Homens brancos são mais propensos a desenvolver quadros mais graves, como a acne nodulocística, do que os homens negros.<sup>5</sup>

Graus leves de acne já podem ser vistos em recém-natos, provavelmente devido ao estímulo de andrógenos maternos, podendo durar por todo o período neonatal quando, em geral, remite voltando a surgir na puberdade. Nesta fase, devido à maturação adrenal e ao desenvolvimento gonadal, com o consequente aumento na produção de andrógenos, ocorre um aumento das glândulas sebáceas, com incremento da produção de sebo e consequente surgimento da acne.<sup>1,7</sup> A acne pode ser o primeiro sinal da puberdade; nas meninas, pode preceder a menarca em até mais de 1 ano.<sup>4</sup> Na maioria dos homens, espera-se regressão do quadro entre 20 a 25 anos, já as mulheres podem continuar com o problema durante toda a vida adulta, reduzindo sua prevalência somente após os 45 anos de idade.<sup>1,5</sup> Cunliffe e Gould analisaram mais de 2 mil homens e mulheres e viram que a maior prevalência de acne entre os homens foi antes dos 16 anos, já, entre as mulheres, foi após os 23 anos. Estudos mostram que até 50,9% das mulheres e 42,5% dos homens apresentaram acne na 3ª década de vida, e o percentual



foi de 26,3% e 12%, respectivamente na 5ª década. Piora da acne após a adolescência foi percebida por 3,6% dos homens e 13,3% das mulheres.<sup>4,8</sup>

### ■ Etiopatogênese

A patogênese da acne é complexa e multifatorial, mas 4 fatores são fundamentais para o seu surgimento, são eles:

- **Alteração da queratinização do epitélio da porção infundibular do folículo:** causando obstrução do óstio folicular e impedindo a drenagem normal do sebo.
- **Hiperprodução sebácea:** leva ao acúmulo de sebo, que aumenta a pressão interna do folículo, acarretando sua ruptura.
- **Proliferação bacteriana:** em especial o *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) que hidrolisa os triglicerídeos presentes no sebo, produzindo ácidos graxos livres, que são irritantes para a parede folicular, favorecendo a sua ruptura. Além disso, essas bactérias ativam a imunidade inata, levando ao processo inflamatório perifolicular.
- **Inflamação:** com a ruptura do folículo, o sebo e a queratina, que são substâncias imunogênicas, entram em contato com a derme, desencadeando o processo inflamatório.<sup>2,5,9,10,11,12</sup>

Além desses fatores, sabe-se que outros também são indispensáveis para o desenvolvimento da acne. Um deles é a presença de andrógenos circulantes. Hamilton, em 1941, demonstrou que homens castrados não desenvolvem acne e, em 1962, Pochi *et al.* observaram que a reposição de testosterona nesses pacientes levava ao aumento da produção de sebo e ao surgimento da acne.<sup>7,13,14</sup> Os andrógenos estimulam a hiperproliferação do epitélio folicular, além de aumentar a produção do sebo. A dihidrotestosterona (DHT) é o andrógeno mais potente e é produzido, em grande parte, pela conversão periférica da testosterona, principalmente, pela enzima 5- $\alpha$ -redutase presente em grandes quantidades nos folículos pilosossebáceos.<sup>7,15</sup>

O desenvolvimento da glândula sebácea também é influenciado por outros fatores, como fator estimulador de linfócitos 1 (Lef-1), hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento insulina-símile (IGF) e receptor proliferador-ativado de peroxisoma, que estimulam a diferenciação das células-tronco em sebócitos, enquanto o ácido retinoico, o fator de crescimento epidérmico, o fator transformador do crescimento, o fator de crescimento do fibroblasto e as moléculas de adesão estimulam a diferenciação normal do folículo pilossebáceo.<sup>7</sup>

Outro fator muito controverso é a influência da dieta na acne. Antes da década de 1960, o tratamento da acne incluía dieta restritiva de carboidratos e lipídeos, como chocolate, refrigerantes, doces e gorduras. No final da década de 1960, Fulton *et al.*, e, em 1971, Anderson publicaram estudos que não mostravam relação da dieta com a acne, o que levou a uma mudança de conceitos, porém esses estudos apresentam sérios problemas em seu desenho.<sup>6,16,17</sup>

Atualmente, sabe-se que os estados hiperinsulinêmicos aumentam a produção de IGF-1 e causam diminuição da proteína ligadora do IGF-3 que agem diretamente na proliferação e na apoptose dos queratinócitos, além de estimular a síntese de andrógenos por vários tecidos, levando ao aumento da glândula sebácea com consequente incremento da produção de sebo.<sup>6,16</sup> Hoje, em estudos mais bem desenhados, viu-se que a ingestão de alimentos contendo chocolate levou ao aumento dos níveis de insu-



lina quando comparados aos mesmos alimentos sem chocolate, o que talvez explique a relação entre chocolate e acne que muitos pacientes relatam.<sup>16,20,21</sup>

A acne é uma característica da síndrome do ovário policístico (SOP) que cursa com obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina e hiperandrogenismo. As pacientes apresentam altos índices de IGF-1, andrógenos e baixa concentração de globulinas ligadoras de hormônios sexuais (SHBG). A melhora da resistência à insulina, seja pela perda de peso ou pelo uso de medicações, como a metformina e a pioglitazona, normalizam os níveis desses hormônios nas mulheres com SOP. O uso dessas medicações deve ser levado em conta no tratamento de pacientes com acne que apresentem resistência à insulina.<sup>18,19,20,22,23,24</sup>

Sabe-se que uma restrição calórica intensa reduz a produção do sebo, e que esta volta ao normal com o retorno à dieta de rotina. Isso talvez seja explicado já que, para a glândula sebácea produzir sebo, necessita de energia. O glicogênio é a principal fonte de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), necessário para gerar essa energia, logo uma baixa ingestão calórica reduziria os níveis de glicogênio nas glândulas sebáceas, sendo um fator limitante na lipogênese sebácea. Dietas com alto teor de ácidos graxos monoinsaturados parecem estar relacionadas com a piora da acne, já que estes, quando aplicados topicamente na pele levam à queratinização anormal e à hiperplasia epidérmica.<sup>16</sup>

O zinco e a vitamina A também têm papel importante na acne, e estudos mostram que pacientes com acne, principalmente com acne grave, apresentam níveis séricos baixos dessas substâncias.<sup>6,16</sup>

Em 2002, Cordain *et al.* estudaram 2 populações não ocidentalizadas, os ilhéus de Kitavan da Papua Guiné e os povos Ache do Paraguai, que não apresentam acne, e atribuiu-se o fato a uma dieta pobre em carboidratos. O fato também foi confirmado na população de esquimós Inuit, que só passaram a apresentar acne após a introdução de hábitos alimentares ocidentalizados. Além disso, sabe-se que a dieta com baixos índices glicêmicos atrasa o início da puberdade e, conseqüentemente, o surgimento da acne.<sup>6,16,25</sup>

## ■ Quadro Clínico

Em geral, seu início é gradual, com surgimento de lesões na puberdade, acometendo mais a face, e, em menor grau, dorso, peito e ombros. Quando o surgimento é abrupto, devem-se pesquisar outras causas subjacentes.<sup>5</sup>

Clinicamente, a acne pode ser classificada de acordo com o tipo de lesão que apresenta: lesões não inflamatórias, como os comedões abertos e fechados; e inflamatórias, como pápulas, nódulos, cistos e até cicatrizes. Os comedões abertos são pápulas achatadas com um ponto negro central, já os comedões fechados, muitas vezes, são difíceis de observar, ou são pequenas pápulas cor da pele, sem orifício visível. As lesões inflamatórias variam desde pequenas pápulas eritematosas e pústulas a grandes nódulos flutuantes e dolorosos. A presença de pápulas, pústulas ou nódulos depende da extensão e da localização do infiltrado inflamatório.<sup>4,5</sup>

Não existe consenso quanto à classificação da acne, existindo vários sistemas. O mais utilizado é o que a classifica pelo tipo de lesão e por sua gravidade. Quando examinamos com cuidado, encontramos lesões em vários estágios, porém sempre existe predominância de um tipo de lesão, e sua classificação pode ser feita em comedoniana (Figura 16.1), papulopustulosa (Figura 16.2) e nodular; seguida da severidade: leve, moderada e grave.<sup>5,26</sup>





**FIGURA 16.1** Acne da mulher adulta forma comedoniana.



**FIGURA 16.2** Acne da mulher adulta forma papulo pustulosa.

*Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido*

As cicatrizes podem ser consequência tanto da acne inflamatória quanto da não inflamatória. Tanto as cicatrizes quanto as lesões ativas causam graves distúrbios psicológicos independentes, sem correlação com a gravidade.<sup>4</sup>

Na maioria dos homens, o quadro regride espontaneamente entre os 20 e 25 anos, porém, em alguns casos e especialmente nas mulheres, o quadro pode se estender pela vida adulta.<sup>1,27</sup>



Estudos mostram que existe diferença entre a acne da adolescente e da mulher adulta, indicando ser 2 entidades diferentes, com mecanismos fisiopatológicos distintos. A acne na mulher adulta pode ser dividida em persistente, quando o quadro inicia-se na adolescência e persiste na vida adulta; e de início tardio, que se inicia após os 25 anos de idade. Sugere-se que a acne com início tardio possa estar relacionada com distúrbios hormonais.<sup>1</sup> Nota-se que não só a idade de início é um fator diferenciador das formas de acne, mas também a topografia. Enquanto nas adolescentes as lesões se localizam na porção superior da face e do dorso, a acne da mulher adulta se concentra no mento, ao redor da boca e linha da mandíbula e, em geral, são mais inflamatórias quando comparadas com a acne da adolescência. Outro fato interessante é a piora pré-menstrual relatada pelas pacientes.<sup>1,8,24</sup>

É questionável se a presença de acne isolada persistente seja um sinal de hiperandrogenismo, e os estudos mostram resultados controversos. Logo, devem-se, sempre, buscar informações sobre ciclos menstruais, sinais de hirsutismo, alterações de voz e aumento da libido. O surgimento súbito de acne grave e alterações menstruais deve levantar a suspeita de alterações hormonais.

O uso de cosméticos e de certas drogas, em especial andrógenos, corticosteroides, lítio, isoniazida, complexo B, podem levar ao surgimento de acne, devendo sempre ser questionado na história o uso dessas substâncias.<sup>1,7</sup>

Muitas vezes, a acne pode ser um componente essencial de várias doenças sistêmicas ou síndromes.<sup>24,27</sup>

### Síndrome SAHA

Síndrome caracterizada pela associada de seborreia, acne, hirsutismo e/ou alopecia androgenética. Pode ser indicativo de excesso de andrógenos circulantes na mulher, tanto por níveis séricos elevados (hiperandrogenemia) como por uma sensibilidade aumentada do folículo pilossebáceo em responder aos estímulos dos níveis normais de andrógenos circulantes. Pode ser classificada em idiopática, ovariana e hiperprolactinêmica. O excesso de andrógenos é o distúrbio endocrinológico mais frequente nas mulheres com acne, atingindo cerca de 5% a 10% de todas as mulheres na idade fértil, podendo ser causado tanto pelo excesso de produção, como por distúrbios do metabolismo periférico de andrógenos ou pela indução do metabolismo e da ativação dos andrógenos na pele. A glândula sebácea possui todas as enzimas para biossíntese da testosterona, sendo os tecidos periféricos responsáveis por 50% da testosterona circulante na mulher. Os andrógenos causam várias alterações na pele, entre elas aumento do tamanho e número dos lóbulos das glândulas sebáceas, bem como o aumento da secreção sebácea. Os níveis de andrógenos circulantes não se relacionam com a gravidade da acne, indicando que pode haver superprodução na pele.<sup>27</sup>

### Síndrome SAPHO

Acrômio de Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostosis e Osteíte, a SAPHO é uma síndrome rara, subdiagnosticada, com prevalência estimada em menos de 1:10.000, sendo caracterizada pela presença de osteoartropatia com fator reumatoide negativo e manifestações cutâneas em vários graus como acne/hidroadenite supurativa/foliculite dissecante, psoríase vulgar/psoríase pustular/pustulose palmoplantar, síndrome de Sweet, doença de Sneddon-Wilkinson e pioderma gangrenoso. A severidade da acne



pode variar de leve a quadros de *acne fulminans*. As manifestações cutâneas podem preceder, serem concomitante ou seguirem manifestações osteoarticulares.

### TRÊS CRITÉRIOS MAIORES PROPOSTOS PARA A SÍNDROME

- Osteomielite multifocal recorrente com ou sem lesões cutâneas
- Artrite estéril aguda ou crônica com psoríase pustulosa ou palmoplantar ou acne severa
- Osteíte estéril na presença de uma das manifestações cutâneas

Não se conhece a etiopatogenia da síndrome, mas o *P. acnes* parece ter papel importante, e o seu tratamento é pautado na pouca experiência e se baseia em corticosteroides, anti-inflamatórios não hormonais, sulfassalazina, metotrexate, ciclosporina A, leflunomida e, mais recentemente, no uso de antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).<sup>27</sup>

### Síndrome PAPA

Tríade de artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso, e acne conglobata descrita em várias famílias em 1997. Em 2002, identificou-se o gene *CD2-binding protein 1* como causador da síndrome. A artrite soronegativa, não axial, pauciarticular, em geral, é o primeiro sintoma em torno de 1 a 16 anos de idade. Na puberdade, surge acne nodular grave, e o pioderma gangrenoso se desenvolve também na adolescência ou na vida adulta. Existe maior prevalência de proteinúria, diabetes insulínica, hipogamaglobulinemia, hepatite idiopática e uveíte nestes pacientes. Os corticosteroides podem induzir melhora da acne e do pioderma gangrenoso, já os antibióticos são ineficazes. Sulfassalazina, leflunomida podem melhorar os sintomas articulares e prevenir sua evolução. Dapsona, por seu efeito antineutrófilico, pode ser útil e os anti-TNF- $\alpha$  e o anakinra (receptor recombinante humano de interleucina tipo 1[IL-1]) são promissores.<sup>27</sup>

### ■ Laboratório

Testes microbiológicos são desnecessários na maioria dos casos, já que a bactéria envolvida na patogênese da acne é o *P. acnes*, um anaeróbio gram-negativo que habita normalmente a pele.

A foliculite por gram-negativo pode surgir no curso da acne, muitas vezes, causada pelo uso indiscriminado de antibióticos tópicos e sistêmicos, caracterizado por pústulas e nódulos, em geral perioral e perinasal. Como pode ser causada por bactérias resistentes a vários antibióticos, a cultura pode ser útil nestes casos.

Avaliação endocrinológica de rotina não é recomendada na acne isolada, e sim nos casos de acne associada a outros sinais de hiperandrogenismo. Nas crianças, este pode manifestar-se como bromidrose (suor com cheiro desagradável), pelos pubianos e axilares e clitoromegalia. Nas mulheres, acne de início tardio, irregularidade menstrual, hirsutismo, alopecia androgenética, infertilidade, acantose nigricans e obesidade central.<sup>26</sup>

### ■ Tratamento

O tratamento da acne pode ser tópico, sistêmico e, em alguns casos, cirúrgico, podendo associá-los ou não, dependendo da gravidade, adesão do paciente e outros fatores.<sup>12</sup>



## Tratamento tópico

O tratamento tópico é o de escolha da acne leve a moderada. O uso dos retinoides tópicos, peróxido de benzoíla e combinações destes com antibióticos (eritromicina e clindamicina) são efetivos. A administração de antibióticos, tanto tópicos como sistêmicos, isolados deve ser evitada por estar relacionada com resistência bacteriana. O uso de vários agentes agindo em diferentes pontos da patogênese da acne pode ser útil, porém deve-se ter atenção para incompatibilidades químicas que levem à neutralização das substâncias.<sup>26</sup>

### Retinoides

Sua principal ação é a normalização da descamação do epitélio folicular, impedindo a formação de novos microcomedões e reduzindo os comedões preexistentes. São anti-inflamatórios que agem como imunomoduladores diretos, mas não possuem atividade antibacteriana. Todos os retinoides podem causar eritema, descamação e sensibilidade na pele. A tretinoína foi, durante muito tempo, o único retinoide tópico disponível, mas, por causar irritação, levou ao desenvolvimento de novas moléculas, como o adapaleno e a isotretinoína, com efeitos irritantes menores e eficácia semelhante.<sup>9,11,12,28</sup>

### Antibióticos

Reduzem o processo inflamatório por diminuir a população de *P. acnes*, diminuindo, assim, a produção de ácidos graxos livres e a ativação do sistema imune. Podem ser usados por via oral (tetraciclina e macrolídeos) ou tópica (eritromicina e clindamicina). O uso de antibióticos tópicos isolado ou por períodos prolongados ou associados a antibióticos sistêmicos deve ser evitado pelo risco do surgimento de cepas bacterianas resistentes.<sup>9,12,29,30,31,32</sup>

### Peróxido de Benzoíla

É um agente antibacteriano potente e possui pequena ação anti-inflamatória. Por possuir ação antibacteriana, é utilizado em associação com antibioticoterapia tópica ou oral para evitar a resistência bacteriana. A combinação com antibióticos tópicos ou retinoides tópicos potencializa sua ação. Os efeitos adversos mais frequentes são o eritema e a descamação da pele.<sup>9,12</sup>

### Combinações

A combinação de antibióticos tópicos (eritromicina e clindamicina) com retinoides ou com peróxido de benzoíla é mais efetiva que as drogas isoladas e reduz o risco de resistência bacteriana.<sup>26,33</sup>

### Outros

Ácido salicílico é moderadamente eficaz na acne, já o ácido azelaico, apesar de os estudos mostrarem bons resultados, na prática, é bem menos eficaz que os outros agentes.

Enxofre, resorcinol, sulfacetamida, cloreto de alumínio e zinco têm pouca evidência científica para o seu uso.<sup>26</sup>



## Tratamento Sistêmico

### Antibióticos Sistêmicos

Os antibióticos sistêmicos vêm sendo usados há vários anos no tratamento da acne, sendo o tratamento de escolha na acne moderada a severa e nas formas inflamatórias resistentes a tratamento tópico. Doxiciclina, minociclina, tetraciclina, eritromicina, sulfametoxazol-trimetoprim e azitromicina são eficazes. A doxiciclina e a minociclina são mais eficazes que a tetraciclina. A eritromicina é eficaz, mas seu uso deve ser reservado para casos em que não se possa utilizar tetraciclina (gestantes, crianças menores de 8 anos), por ser comum a resistência bacteriana com seu uso.<sup>26</sup>

A maior preocupação com o uso de antibioterapia sistêmica é a resistência bacteriana, que vem aumentando nos últimos anos, sendo que seu uso deve ser criterioso e por curtos períodos.<sup>7,26</sup>

### Isotretinoína

O uso de isotretinoína oral é aprovado para os casos de acne nodular grave resistente ao tratamento. Na prática, ela é utilizada para o tratamento de formas de acne menos graves, resistentes ao tratamento, que causam cicatrizes tanto físicas quanto psíquicas.<sup>26</sup>

A isotretinoína oral é o agente inibidor mais potente da produção do sebo em monoterapia e age nos 4 principais fatores patogênicos, sendo o tratamento mais eficaz. O maior problema do seu uso é a teratogenicidade, logo sua prescrição deve ser feita apenas por médicos com experiência no seu manejo, sendo necessário que a paciente assine um termo de consentimento.<sup>9,11,12,26,28</sup> Casos de depressão, alterações do humor, ideias suicidas e suicídios foram relatados por pacientes em uso da droga, porém sem relação causal estabelecida.

A isotretinoína é um derivado da vitamina A, e os efeitos colaterais são semelhantes aos da hipervitaminose A, como ressecamento de mucosas, hiperostose, fechamento prematuro das epífises, desmineralização óssea. Além disso, aumento do colesterol, triglicerídeos, enzimas hepáticas são frequentes, sendo necessário o acompanhamento laboratorial durante o tratamento.<sup>26</sup>

### Terapia Hormonal

A hormonioterapia em casos selecionados é muito útil. A acne na mulher pode persistir por toda a vida adulta, e falhas nos tratamentos tradicionais são frequentes. Falhas terapêuticas são vistas em 79% a 81% das mulheres com o uso de antibióticos e 15% a 30% como uso de isotretinoína oral.<sup>7,26</sup>

A falha terapêutica, a resistência bacteriana e as limitações do uso da isotretinoína apoiam o uso dos agentes hormonais.

Esses agentes podem agir de várias formas: supressão da produção ovariana de andrógenos (contraceptivos orais); bloqueio dos receptores androgênicos (espironolactona, flutamida, acetato de ciproterona); supressão adrenal da produção de andrógenos (corticosteroides) ou inibição da 5- $\alpha$ -redutase (finasterida).<sup>7</sup>

### Contraceptivos Oraís

Agem inibindo a produção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), reduzindo, assim, a produção de andrógenos. Os que contêm estrógenos na fórmula possuem ainda um efeito antiandrogênico secundário por



aumentar os níveis de SHBG. Os contraceptivos transdérmicos ou anéis vaginais não possuem estudos controlados no tratamento da acne.<sup>7,26,34</sup>

### Espironolactona

Seu efeito antiandrogênico se deve ao bloqueio competitivo de receptores quando utilizado em altas doses. A dose recomendada é de 50 mg a 200 mg/dia. Os efeitos adversos mais frequentes são: hipercalcemia, hipotensão arterial, alterações menstruais, dor e aumento mamário, cefaleia e letargia.

Não é uma terapia de primeira escolha, sendo mais utilizada nos casos de falha à terapêutica tradicional ou de acne associada à hiperandrogenismo com alterações menstruais, piora pré-menstrual, aumento recente do hirsutismo ou seborreia, níveis séricos elevados de andrógenos ou à distribuição da acne na porção inferior da face, linha da mandíbula e pescoço.<sup>1,7,24,26</sup>

### Flutamida

Seu uso em mulheres levando à ocorrência de hepatite fulminante motivou alerta da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ratificando a única indicação terapêutica aprovada no Brasil e em outros países: o tratamento de câncer de próstata em estágio avançado.<sup>35</sup>

### Ciproterona

Primeiro bloqueador de andrógeno bem-estudado no tratamento da acne. Sua associação com etinilestradiol (sob a forma de um contraceptivo oral) teve eficácia comprovada no tratamento de mulheres com acne.

Seu uso em doses maiores (50 mg a 100 mg/dia) é eficaz no tratamento da acne e do hirsutismo.<sup>7,24,26</sup>

### Finasterida

Os estudos não mostram efeito no tratamento da acne.<sup>7,26</sup>

## ■ ALOPECIA ANDROGENÉTICA FEMININA

### ● Introdução

A queda dos cabelos é preocupante, porque a primeira palavra lembrada quando se fala no assunto é desespero,<sup>36</sup> por isso ela deve ser interpretada sempre como uma entidade clínica, devido à interação entre saúde e estética.

Alopecia (gr. Alopekia pelada, de alópex raposa) androgenética (gr. Andro homem, gr. Gênica transmissão por genes) (AAG) é uma condição genética comum de queda dos cabelos, tanto nas mulheres quanto nos homens, provocada pela ação dos andrógenos circulantes.<sup>37</sup> Esclarecemos que há outros tipos de alopecias sem qualquer conotação com fatores hormonais como areata ou cicatriciais. No caso da AAG, há um afinamento progressivo levando à perda dos cabelos e, por volta dos 50 anos, ela ocorre em ambos os sexos, de 20% a 53% nas mulheres e de 50% nos homens.<sup>38,39</sup> Ela é sempre determinada geneticamente, mas, na mulher, além do fator genético, associa-se também à presença de endocrinopatias androgênicas.<sup>40</sup> A AAG é a forma mais comum de queda dos cabelos e, pela elevada frequência, é considerada, algumas vezes, um sinal



fisiológico de envelhecimento; mas, apesar disso, causa forte impacto psicossocial nos pacientes.<sup>41,42</sup>

## ■ Patogênese

A AAG é andrógeno-dependente, devida a um gene único autossômico e dominante com penetrância variável e reduzida no sexo feminino,<sup>42</sup> para alguns autores, ela ocorre em 50% dos homens e das mulheres.<sup>43,44</sup> Mas a herança mendeliana não surge de forma tão simples. Em 1984, Kuster & Happle<sup>45</sup> estudaram o traço autossômico dominante e consideraram-na um exemplo clássico de origem poligênica. O fator genético irá determinar tanto a densidade quanto a distribuição dos folículos pilosos no couro cabeludo com sensibilidade específica aos andrógenos e seus próprios receptores finais sensibilizados.<sup>46</sup>

A calvície feminina pode ter início na puberdade e, nas mulheres mais precocemente afetadas, pode progredir por décadas. Os mecanismos etiológicos fundamentais na AAG são, em princípio, os mesmos no homem e na mulher, outros diferem<sup>47</sup> assim como a expressão fenotípica. Na puberdade, surge uma modificação hormonal em que os andrógenos atuam no interior dos folículos pilosebáceos, geneticamente programados e, no homem, em geral, surge uma recessão bitemporal com predomínio no vértex, podendo evoluir para uma absoluta calvície na área afetada. Nas mulheres, a linha de implante dos cabelos fica preservada e ocorre um afinamento progressivo no topo do couro cabeludo. Essa modificação biológica do pelo leva à progressiva diminuição do tempo da sua fase de crescimento, ciclo após ciclo. O cabelo terminal entra em processo de repouso e cai a cada 4 anos, em média, retornando com menor espessura para durar mais 4 anos ou menos.

O pelo possui 3 ciclos de desenvolvimento; a fase anágena ou de crescimento que dura em média 4 a 6 anos no sexo feminino, seguida de uma fase de transição ou catágena, quando o pelo para de crescer, durando de 15 a 20 dias, e, finalmente, a terceira fase telógena, na qual, em geral, o pelo se desprende por um período de 2 a 3 meses. Cerca de 90% dos folículos estão na fase anágena; 1% na fase catágena e 8% a 10% na fase telógena.

Na AAG há progressiva miniaturização, e não destruição do folículo piloso envolvido. Os folículos afetados apresentam-se com número maior na fase telógena e duração menor na fase anágena.

Quanto à embriogênese dos cabelos, Ziller<sup>48</sup> encontrou diferenças na origem entre os situados na região frontoparietal e os da região occiptotemporal. A derme da região frontoparietal é derivada da crista neural, e a da região occiptotemporal, do mesoderma. A diferença embriológica poderá influenciar as respostas dos folículos pilosos no que se refere à terapêutica da AAG.

Os diversos andrógenos e suas diferentes concentrações irão determinar a perda ou o crescimento dos pelos em áreas específicas da superfície corporal em ambos os sexos. O crescimento de pelo axilar e pubiano é testosterona-dependente, enquanto o crescimento do pelo da barba e a perda dos cabelos que ocorre na AAG são DHT-dependentes.<sup>44</sup>

A transformação da testosterona em DHT requer a presença de uma enzima, a 5- $\alpha$ -redutase. Pelo fato de as enzimas esteroides estarem presentes no órgão-alvo folicular, a interconversão de andrógenos pode ocorrer no folículo piloso. Esta enzima apresenta 2 subtipos, e os órgãos-alvo onde cada um é encontrado em



maior concentração são controversos. A 5- $\alpha$ -redutase tipo 2 está presente na bainha radicular externa do folículo piloso e na papila dérmica. A expressão dessa enzima no couro cabeludo calvo, em contraste com sua ausência no couro cabeludo não calvo ou occipital, explica a sua participação na patogenia da AAG.<sup>49,50</sup>

### ■ Aspectos clínicos

O padrão mais comum na AAG feminina é o de afinamento difuso ou rarefação dos cabelos da região frontoparietal, com preservação da linha de implante frontal do couro cabeludo.

Com a rarefação dos pelos, ocorre alargamento da divisão central dos cabelos, configurando um padrão em “árvore de Natal”.<sup>51</sup> A medida da largura da divisão central pode ser utilizada para classificação da gravidade da AAG (Figura 16.3). O padrão Ludwig<sup>52</sup> (Figura 16.4) tem 3 estágios, o primeiro apresenta alargamento discreto da



*Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido*

**FIGURA 16.3** Paciente com AAG padrão em árvore de natal. À esquerda em 2002, com 22 anos; e à direita em 2012, com 31 anos.



**FIGURA 16.4** Padrão Ludwig de alopecia feminina.<sup>52</sup>



linha de divisão frontoparietal do couro cabeludo; no segundo, há rarefação mais intensa e, no terceiro estágio, a rarefação é marcante.<sup>53,54</sup>

Ocasionalmente, as mulheres podem apresentar um quadro de AAG similar à que acontece nos homens, que vem a ser a forma de padrão masculino, em que há recesão da linha de implante dos cabelos na região temporal e pode ser caracterizada de acordo com a classificação de Hamilton, como AAG do padrão masculino.<sup>55,56</sup> Este tipo é mais frequente nas mulheres no período pós-menopausa, apesar de que, ao contrário dos homens, elas não irão ficar completamente calvas.<sup>57</sup> Muitas vezes, além da rarefação nas áreas afetadas, elas percebem que os seus cabelos estão mais finos e não crescem tanto quanto antes.<sup>54</sup>

A AAG feminina pode surgir em qualquer momento após a puberdade. Em geral, ela se inicia entre a segunda e quarta décadas de vida, no período pré-menopausa, ou a qualquer momento por uma disfunção hormonal. Deve-se estar atento porque, apesar de os andrógenos serem necessários para provocar a miniaturização folicular, muitas mulheres com AAG apresentam níveis séricos normais dos mesmos.<sup>58,59</sup> Mas não podemos afastar um quadro de hiperandrogenismo se há história de alterações menstruais, hirsutismo, acne grave e/ou outros sinais e sintomas.

A AAG feminina e masculina é considerada fator de risco cardiovascular, já que os pacientes apresentam maior risco de síndrome metabólica e possuem placa de aterosclerose de carótidas. Alguns autores recomendam a investigação da parte metabólica e a ultrassonografia de carótida nesses pacientes como medida preventiva, já que essas alterações podem ser encontradas em 60% dos homens e quase 50% das mulheres com AAG de início precoce.<sup>60</sup>

## ■ Diagnóstico diferencial

Nas mulheres, algumas vezes, o diagnóstico não é tão simples, porque temos de excluir outros tipos de alopecia, como areata e eflúvio telogeno. Caso a AAG tenha um início precoce, devemos pensar na possibilidade de hiperandrogenismo.

A maior dificuldade é observar pacientes com real AAG, já que, muitas vezes, a avaliação clínica isolada não permite o diagnóstico das formas clínicas iniciais, havendo necessidade de biopsia confirmatória.<sup>61</sup>

## ■ Terapêutica

O tratamento tanto poderá ser clínico quanto cirúrgico.

### Tratamento clínico

O principal objetivo consiste em diminuir a atividade androgênica nos folículos: bloqueando a transformação da testosterona em DHT, como os inibidores da 5- $\alpha$ -redutase (finasterida), bloqueando o receptor androgênico (espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida), ou equilibrando a relação entre andrógenos e estrógenos (17 alfa-estradiol).

Entre os modificadores biológicos, encontramos o minoxidil.

#### Finasterida

Inibidor seletivo da enzima 5- $\alpha$ -redutase tipo 2 que faz a conversão periférica da testosterona em DHT.<sup>62</sup> Ela é um potente e competitivo inibidor sem afinidade pelos



receptores androgênicos, não tendo ação androgênica, antiandrogênica, estrogênica, progestacional ou de outros esteroides.<sup>63</sup> O seu emprego no sexo masculino teve início em 1986.<sup>64</sup>

As evidências revelaram que os pacientes que apresentavam grande quantidade da enzima 5- $\alpha$ -redutase tipo 2 possuíam próstata hiperplásica com altas taxas de DHT; por outro lado, os indivíduos com deficiência genética dessa enzima nasciam com genitália ambígua, apresentavam baixos níveis de DHT circulante, não tinham crescimento da próstata nem AAG. A finasterida foi inicialmente desenvolvida para tratar os indivíduos com hiperplasia prostática benigna (HPB).

Diversos ensaios clínicos com finasterida confirmam o efeito benéfico na AAG masculina, mas não na feminina. O emprego da finasterida para as mulheres, na posologia de 2,5 mg por dia, foi aventado em um estudo clínico que mostrou uma resposta satisfatória.<sup>65</sup>

### Bloqueadores do receptor androgênico

Nas mulheres com excesso de andrógenos, o uso de drogas que bloqueiam a produção ou a utilização celular desse hormônio poderá ser útil. Elas compreendem pílulas contraceptivas orais combinadas que irão diminuir a produção androgênica ovariana e suprarrenal;<sup>66,67</sup> para os casos em que haja alterações andrógeno-dependentes, empregamos um anovulatório que possua um progestógeno não androgênico. Temos ainda antiandrogênicos sistêmicos, como a espironolactona em doses iguais ou superiores a 100 mg/dia e o acetato de ciproterona, que mostram alguma eficácia. São modificadores da transformação de andrógenos em estrógenos.

### Alfaestradiol

Age *in vitro*, reduzindo a formação de DHT e aumentando a conversão de testosterona em androstenediona e estrona. Utilizado de forma tópica há mais de 10 anos, contudo ainda se questiona sua absorção folicular *in vivo*, e a demonstração de sua eficácia ainda carece de estudos controlados.

### Minoxidil

É um modificador biológico, cujo mecanismo de ação no crescimento do cabelo é incerto. Não apresenta efeito hormonal ou imunossupressor, possui ação mitogênica observada em células epidérmicas cultivadas e prolonga o tempo de vida dos queratinócitos.

O sulfato de minoxidil (SM) tem sido identificado como o metabólico ativo responsável pela estimulação do folículo.<sup>35</sup> A conversão do SM é muito maior no folículo do que na epiderme e/ou derme. Ele é derivado da piperidinopirimidina, que atua como vasodilatador na musculatura lisa arteriolar no tratamento da hipertensão arterial.

O minoxidil reverte o processo de miniaturização do pelo na AAG ao normalizar o ciclo do folículo.<sup>36</sup> O aumento no tempo da fase anágena resultaria em hipertrofia folicular.<sup>71</sup> A ação somente se produz nos folículos em fase de miniaturização, mas não completamente miniaturizados, ou seja, folículos que têm um diâmetro pequeno, curto (0,5 cm a 2 cm) e hipopigmentado; ele não estimula os folículos normais.<sup>72</sup> O minoxidil sincroniza os ciclos foliculares, especialmente nos dois primeiros anos de tratamento.



A solução de minoxidil é encontrada na concentração de 2% e 5%, podendo ser usada tanto no homem quanto na mulher portadora de AAG. Evita-se o uso de maior concentração no sexo feminino pelo risco de hipertricose facial, apesar de a resposta ser melhor e mais rápida que a 2%.<sup>73</sup>

## Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico vem evoluindo muito nos últimos anos.<sup>74</sup> A cobertura cosmética fica limitada pela quantidade e pela densidade do cabelo doador occipital disponível. Atualmente realiza-se a técnica dos microenxertos (1 a 2 fios de cabelo por cada enxerto) do cabelo doador para preencher a área calva.

## ■ Miscelânea

Existem no mercado diversos medicamentos e nutracêuticos indicados para queda de cabelos sem estudos clínicos que comprovem eficácia. A simples reposição vitamínica é um mito, embora a prescrição com pouco embasamento em avaliações clínicas ou a pedido do paciente seja comum na prática diária. Poucos estudos clínicos criteriosos foram realizados, entre os quais alguns avaliam doenças diversas, muitas vezes agrupadas como “queda dos cabelos”, englobando eflúvio/AAG de forma indistinta.<sup>75</sup>

- **Terapia com luz:** o uso de *laser erbium* ou *laser* diodo de baixa frequência e até mesmo o uso de diodo emissor de luz (LED) vermelha vêm sendo descritos<sup>76</sup> como eficazes e seguros em alguns relatos de casos.

Essas opções não devem ser as de primeira escolha, pois carecem ainda de mais estudos clínicos que confirmem ou não sua eficácia para o tratamento da AAG feminina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmitt JV, Miot HA, Matsuda PY. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(4): 349-54.
2. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, et al., eds. *Dermatology*. 2. ed. London: Mosby, 2003. p. 495-508.
3. Silverberg NB. Acne: New Concepts. *Cutis*. 2011; 88: 58-9.
4. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wan W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 58(1): 56-9.
5. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7. ed. New York: Mc Graw Hill, 2008. p. 690-703.
6. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 63(1): 124-41.
7. Shaw JC. Acne. Effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(8): 571-8.
8. Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979; 1: 1109-10.
9. Thielitz A, Gollnick A. Overview of new therapeutic developments for acne. *Expert Review of Dermatology*. 2009; 4(1): 55-65.
10. Wolf E Jr, Kaplan D, Kraus S, Loven K, Rist T, Swinyer L, et al. J. Efficacy and tolerability of combined topical adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(3 Suppl): S211-7.
11. Sampaio S, Rivitti E. *Dermatologia*. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007. p. 383-401.



12. Brener F, Rosas F, Gadens G, Sulzbach M, Carvalho V, Tamashiro V. Acne: um tratamento para cada paciente. *Rev Cienc Med (Campinas)*. 2006; 15(3): 257-66.
13. Hamilton JB. Male hormone substance: a prime factor in acne. *J Clin Endocrinol Metab*. 1941; 1: 570-92.
14. Pochi PE, Strauss JS, Mescon H. Sebum secretion and urinary fractional 17-ketosteroid and total 17-hydroxycorticoid excretion in male castrates. *J Invest Dermatol*. 1962; 39: 475-83.
15. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai L, et al. The androgen control of sebum production: studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 524-8.
16. Costa A, Moises TA, Lage D. Acne e dieta: verdade e mito? *An Bras Dermatol*. 2010; 85(3): 346-53.
17. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1969; 210: 2071-4.
18. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 207-14.
19. Darling JA, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cows' milk. *J Endocrinol*. 1974; 62: 291-7.
20. Danby FW. Diet and acne. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 93-6.
21. Brand-Miller J, Holt SHA, de Jong V, Petocz P. Cocoa powder increases postprandial insulinemia in lean young adults. *J Nutr*. 2003; 133: 3149-52.
22. Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem*. 1998; 62: 7-20.
23. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 787-93.
24. Moura HHG, Bagatin E, Namela-Azulay M, Costa DLM, Sodr  CT. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatol gica. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(1): 111-9.
25. Cordain L. Implications for the role of diet in acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2005; 24: 84-91.
26. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Voorhees ASV, Beutner KA, Sieck CK, Bhushan R. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 651-63.
27. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B, Melnik BC, Yanasaki O, Dessiniotti C, Ju Q, Liakou A, Al-Khuzaei S, Katsambas A, Ring J, Zouboulis CC. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *JEADV*. 2011; 25: 637-46.
28. Jain GK, Ahmed FJ. Adapalene pretreatment increases follicular penetration of clindamycin: in vitro and in vivo studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73: 326-9.
29. Kligman AM, Mills OH, McGinley KJ, Leyden JJ. Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1975; 74: 111-5.
30. Mills Jr OH, Marples RR, Kligman AM. Acne vulgaris. Oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A. *Arch Dermatol*. 1972; 106: 200-3.
31. Mills Jr OH, Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol*. 1978; 58: 555-7.
32. Rietschel RL, Duncan SH. Clindamycin phosphate used in combination with tretinoin in the treatment of acne. *Int J Dermatol*. 1983; 22: 41-3.
33. Korting HC, Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice. *Drugs Exp Clin Res*. 1989; 15: 447-51.
34. Sondheimer S. Oral contraceptives: Mechanism of action, dosing, safety and efficacy. *Cutis*. 2008; 81(suppl 1): 19-22.
35. Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm n  7, de 21 de outubro de 2004.
36. Rutowitsch M, Le Voci F, Steiner D. Calvicie um assunto que não sai da cabeça. 1 . Ed. São Paulo: Limay editora, 2005. 64 p.
37. Rutowitsch MS, Antonio JR, Steiner D, Talarico S. Alopecia Androgenetica. *An Bras Dermatol*. 1999; 74 (6): 561-72.
38. Price VH. Treatment of hair loss. *New Engl J Med*. 1999; 341(13): 964-73.



39. Bergfeld WF. Androgenic Alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med.* 1995; 98 (1A): 95S-98S.
40. Bertolino AP, Freedberg IM. Desórdenes de los Apéndices epidérmicos y Transtornos Relacionados. In: Fitzpatrick TB et al. *Dermatología em Medicina general*, 3ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1988. v. 1. p. 764-6.
41. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol.* 1999; 141(3): 398-405.
42. Cash TF. The psychosocial effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(6): 926-31.
43. Braun-Falco O. Dynamik des normalen und pathologischen Haarwachstums. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1966; 227: 419.
44. Courtois M et al. Ageing and hair cycles. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 86.
45. Kus W, Happle R. The inheritance of common baldness: two B or not to B? *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 921-6.
46. Randall V. The use of dermal papilla cells in study of normal and abnormal hair follicle biology. *Dermatol Clin.* 1996; 4: 585.
47. Noorwood O, Lehr B. Female androgenic alopecia: a separate entity. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 679-82.
48. Ziller C. Pattern formation in neural crest derivatives. In: Van Neste D, Randall (eds): *hair Research for the next millennium*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science, 1996. p. 1.
49. Olsen EA. Androgenetic Alopecia in Olsen EA (ed). *Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment*. New York: McGraw-Hill, 1994. p. 257-83.
50. Mestayer CH et al. Predominant expression of 5 alfa reductase type 1 in pubic skin from normal subjects and hirsute patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1989.
51. Olsen EA; Messenger AG, Shapiro J et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 301-11.
52. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 247.
53. Orentreich N. Pathogenesis of alopecia. *J Soc Cosmet Chemists.* 1960; 11: 479-99.
54. Mahe YF, Michelet JF et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 576-84.
55. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci.* 1951; 53: 708-28.
56. Noorwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 1975; 68: 1359-65.
57. Venning VA; Dawber RPR. Patterned androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 18: 1073-7.
58. Tamm J, Volkwein U et al. Plasma testosterone glucosiduronate: a reliable indicator of female hyperandrogenism (idiopathic hirsutism and androgenetic alopecia). *Clin Endocrinol.* 1980; 13: 431-5.
59. Kasic Jm, Bergfeld WF et al. Adrenal androgenetic female-pattern alopecia: sex hormone and the balding woman. *Clev Clin Q.* 1983; 50: 111-22.
60. Santiago SA, Salmeron MTG, Caballero LC, Eisman AB, Sintes RNS. Androgenic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 420-9.
61. Brenner FM; Vencato EMO. *Dermatoscopia na Alopecia Androgenetica Feminina in DermaFio, informativo científico sobre alopecia*. Publicação Galderma Brasil. 2011; 14: 1-7.
62. Rittmaster FS. Finasteride. *N Engl J Med.* 1994; 330: 120-5.
63. Kaufman KD. 5-alfa-reductase inhibitors. *Dermatologic Therapy.* 1998; 8: 42-8.
64. Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster R et al. Effects of finasteride (M906, a 5-alfa-reductase inhibitors, on circulating androgens in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1136-41.
65. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride Treatment of female hair loss. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 298-302.
66. Trakimas C et al. Clinical and histologic findings in temporal triangular alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 205.
67. Mestman JH et al. Adrenal-pituitary responsiveness during therapy with an oral contraceptive. *Obstet Gynecol.* 1968; 31: 378.



68. Wysowski DK, Fourcroy JL. Safety of flutamide? *Fertil Steril*. 1994; 62: 1089.
69. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 73S-74S.
70. Savin RC, Atton AV. Minoxidil update on its clinical role. *Dermatol Clin*. 1993; 11: 55-64.
71. DeVillez RL. The therapeutic use of topical minoxidil. *Dermatol Clin*. 1990; 8: 367-75.
72. Olsen EA. Efficacy of finasteride 1mg in the treatment of androgenetic alopecia in man. *Proceedings book, First Intercontinental Meeting of the Hair Research Societies* (in press); apud Fiedler VC; Camara CR. Topical hair growth promoters in androgenetic alopecia. *Dermatol Therapy*. 1998; 8: 34-41.
73. Antonio JR. Antiandrogenos. In: *Acne, Manejo Racional*, 2ª ed. Bogota: Panamericana Formas e Impresos S.A, 1995. p. 245-51.
74. Unger W, Nordstrom R: *Hair Transplantation*, 3a ed. New York: Marcel Decker, 1995.
75. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 412-9.
76. Lee G-Y, Lee S-J, Kim W-S. The effect of a 1550 nm fractional erbium-glass laser in female pattern hair loss. *JEAVD*. 2011; 25: 1450-4.



## INTRODUÇÃO

O pelo se origina do folículo piloso, que juntamente com a glândula sebácea e o músculo *arrector pili* constituem a unidade pilossebácea. Há aproximadamente 5 milhões de folículos pilosos cobrindo toda a superfície corporal, exceto as regiões palmares e plantares e os lábios, sendo que aproximadamente 100 mil a 150 mil estão localizados no couro cabeludo.<sup>1</sup> Após o nascimento, o número de folículos é constante, não havendo a formação de novos até cerca de 40 anos de idade, quando começa a ocorrer um decréscimo de seu número.<sup>2</sup>

Estruturalmente, há 3 tipos de pelos: lanugo, viloso e terminal. Lanugo é um pelo delgado e não pigmentado, que cobre toda a superfície do feto e que, em geral, regredir em 1 a 3 meses pós-parto. O viloso é também delgado e pouco ou sem pigmento, porém com um comprimento maior que o lanugo. O pelo terminal é longo, espesso e pigmentado, sendo encontrado comumente em ambos os sexos, nas sobrancelhas, cílios, regiões axilares e pubianas e couro cabeludo. No homem, constitui a maior parte dos pelos corporal e facial. A diferença visual da pilosidade corporal entre homens e mulheres não se relaciona com o número de folículos pilosos, mas sim com o tipo e a qualidade do pelo em cada folículo. De fato, a concentração de folículos pilosos varia de acordo com a raça, mas para uma mesma raça, ela é constante, independentemente do sexo.

O crescimento do pelo se faz por meio de um ciclo constituído por 3 fases: anagen (fase de crescimento), catagen (fase de involução) e telogen (fase de repouso).<sup>2</sup> Nos seres humanos, há uma assincronia entre essas fases, dando a impressão de um crescimento contínuo dos pelos. A duração da anagen varia de acordo com a localização da unidade pilossebácea. No couro cabeludo, pode variar de 2 a 6 anos, enquanto no restante do corpo, varia de 3 a 6 meses. Já a duração das fases de catagen e telogen independentemente da localização da unidade folicular, variam de 2 a 3 semanas a 3 a 4 meses respectivamente. Alterações importantes da dinâmica de crescimento de pelos decorrem de modificações na duração da anagen: um prolongamento é observado quando o pelo viloso se transforma em terminal, como no hirsutismo, enquanto uma diminuição resulta em queda do pelo, como acontece na alopecia androgenética.

Em resposta a diferentes estímulos, como citocinas, fatores de crescimento e hormônios, p. ex., hormônio estimulador da tireoide (TSH) e hormônio de crescimento (HC), mas principalmente dos andrógenos, as unidades pilossebáceas diferenciam-se



em folículos pilosos ou folículos sebáceos, sendo que, no folículo piloso, o pelo pode transformar-se de viloso em terminal.<sup>3</sup> O grau de sensibilidade androgênica e a morfologia de cada unidade pilossebácea (folículo piloso ou sebáceo) são determinados pela sua localização. Por outro lado, além de determinar o crescimento do pelo terminal, os andrógenos tem um efeito diverso sobre a fase de anagen: enquanto no couro cabeludo a diminuem, no restante do corpo, são responsáveis por um prolongamento dessa fase.

Na mulher, os principais andrógenos na circulação são o sulfato de deidroepianrosterona (DHEAS), a deidroepianrosterona (DHEA), a androstenediona, a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT), em ordem decrescente de concentração. Entretanto, somente a testosterona e a DHT se ligam ao receptor androgênico, sendo o DHEAS, a DHEA e a androstenediona considerados como pró-hormônios. As adrenais e as gônadas são as glândulas que dispõem de todas as enzimas necessárias para a síntese dos hormônios esteroides, do qual fazem parte os andrógenos, a partir do colesterol, denominando-se esse processo esteroidogênese. Uma vez sintetizados, os andrógenos são secretados, circulando sob uma forma livre e uma forma ligada a proteínas transportadoras, representadas pela albumina e principalmente pela *sex hormone-binding globulin* (SHBG), e sendo metabolizados a produtos inativos ou a esteroides com maior ou menor atividade androgênica.

Na mulher, 50% da testosterona circulante tem origem na conversão periférica, principalmente no tecido adiposo, e o restante origina-se igualmente das adrenais e dos ovários.<sup>4</sup> Tanto a glândula sebácea quanto o folículo piloso são equipados com todas as enzimas necessárias para a síntese e o metabolismo dos andrógenos,<sup>5</sup> motivo pelo qual os andrógenos circulantes não refletem necessariamente a concentração local de andrógenos na unidade pilossebácea. O principal andrógeno ativo na unidade pilossebácea é a DHT, originada localmente pela ação da enzima 5- $\alpha$ -redutase, tendo como principal substrato a testosterona no homem e a androstenediona na mulher.<sup>6</sup> Essa conversão é importante, uma vez que a DHT é 3 vezes mais potente que a testosterona, por se ligar com maior afinidade ao receptor androgênico.<sup>7</sup> A atividade 5- $\alpha$ -redutase decorre da atividade de 2 isoenzimas, tipo 1 e tipo 2, codificadas por genes distintos e com diferentes características bioquímicas. Essas isoenzimas estão distribuídas por vários tecidos corporais, como testículo, próstata, pele da região genital,<sup>8</sup> mas existem controvérsias sob sua concentração exata na unidade pilossebácea.<sup>9,10</sup>

## ■ HIRSUTISMO: IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O hirsutismo se caracteriza pela presença, na mulher, de uma quantidade excessiva de pelos terminais em locais onde normalmente não são encontrados, obedecendo a uma distribuição tipicamente masculina. Decorre da interação entre a concentração dos andrógenos circulantes, a concentração de andrógenos no folículo piloso e a sensibilidade deste aos andrógenos.

A presença do hirsutismo tem sido identificada pelo emprego da escala de Ferriman e Gallwey.<sup>12</sup> De acordo com a publicação original, a presença e a quantidade de pelos foram avaliadas em uma escala de 0 a 4, em 11 áreas corporais. Os autores observaram que, em mulheres jovens, uma quantidade significativa de pelos foi encontrada em braços e pernas, enquanto nas demais áreas, a quantidade foi quase nula. A partir

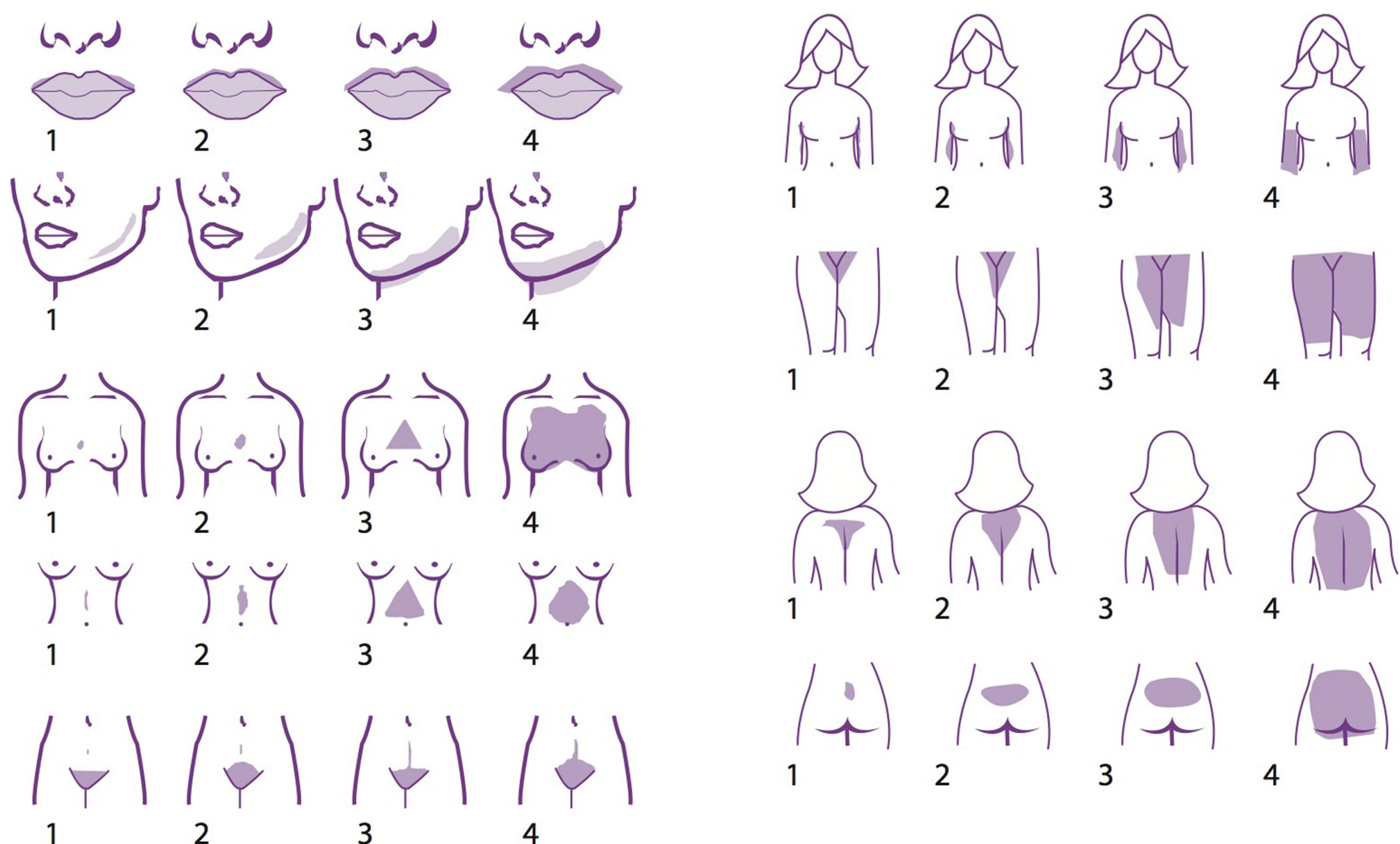


**IMPORTANTE**

É importante salientar que o hirsutismo é um sinal, sendo uma das manifestações da síndrome hiperandrogênica. Essa síndrome engloba patologias que apresentam, em comum, a presença de sinais e sintomas de excesso androgênico.<sup>11</sup> Na mulher, as manifestações incluem, além do hirsutismo, a acne e a alopecia androgenética, a disfunção menstrual, a infertilidade, o abortamento precoce e os sinais de virilização (atrofia do parênquima mamário, alteração da tonalidade da voz, redistribuição de massas musculares e clitoromegalia).

dessa observação, propuseram que um escore hormonal poderia ser obtido por meio da quantificação dos pelos em 9 das 11 áreas avaliadas (com exclusão da perna e do braço). Essa escala que considera apenas 9 áreas tem sido referida como sendo de Ferriman e Gallwey modificada<sup>13</sup> (Figura 17.1), adotando-se como limite da normalidade um escore menor que 8, o que representa o percentil 95 dos dados originariamente publicados por Ferriman e Gallwey.<sup>12</sup> Para mulheres asiáticas, devido à menor prevalência de hirsutismo em pacientes com hiperandrogenemia, sugere-se, como limite de corte, um escore menor ou igual a 6.<sup>14</sup>

O hirsutismo deve ser diferenciado da hipertricose, condição decorrente de um crescimento excessivo de pelo tipo viloso, localizada ou generalizada, de natureza genética ou adquirida, decorrente do uso de drogas como fentoína, glicocorticoide,



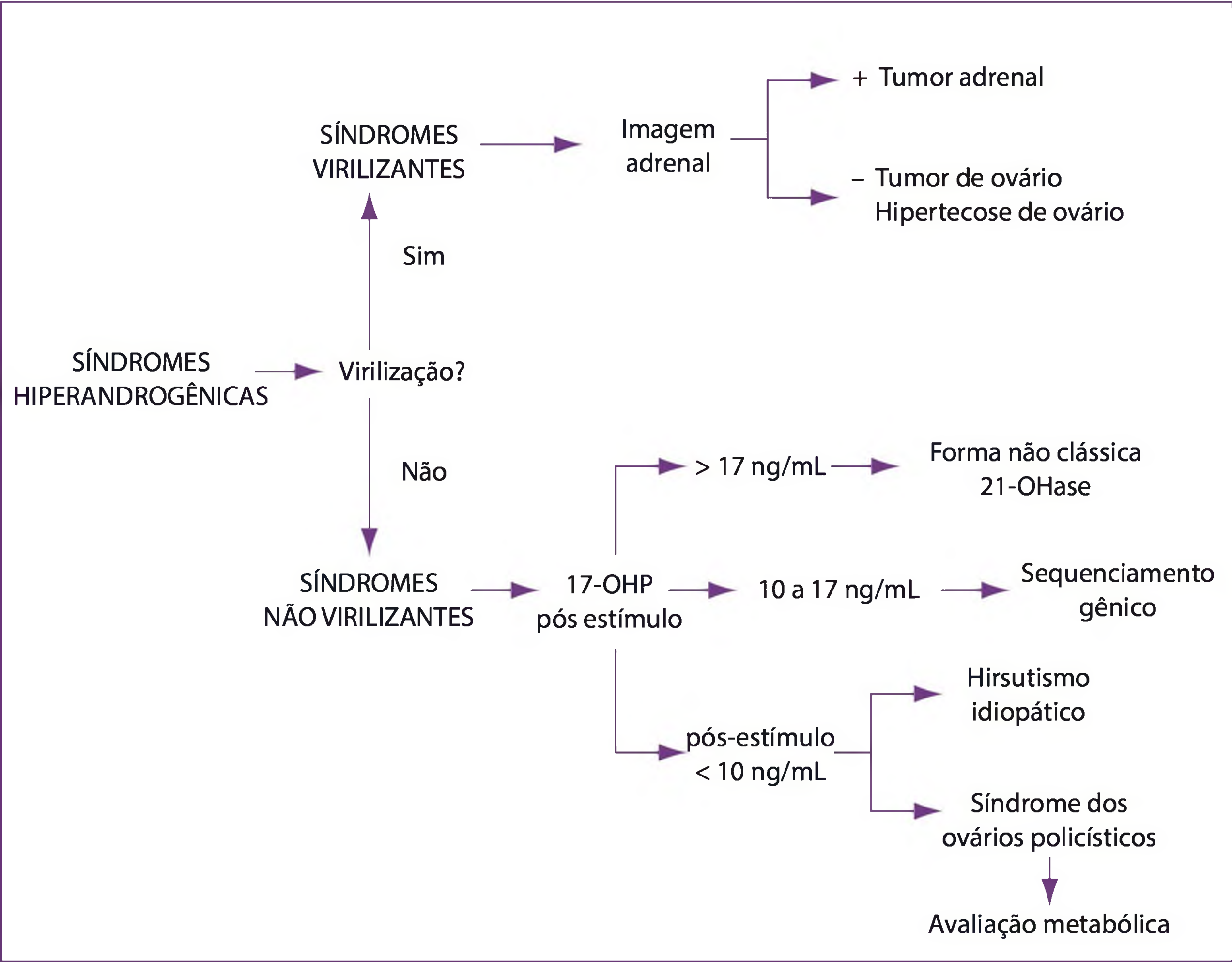
**FIGURA 17.1** Graduação do hirsutismo de acordo com a escala de Ferriman e Gallwey. A presença de pelos em 9 áreas do corpo consideradas andrógeno-sensíveis são graduadas de 0 (ausência de pelo terminal) a 4 (presença abundante de pelo terminal).



minoxidil ou ciclosporina.<sup>15</sup> Eventualmente, pode ocorrer presença de pelo terminal, mas obedecendo à distribuição feminina de pelos. Embora a hipertricose independa da presença de andrógenos, a hiperandrogenemia pode agravar a hipertricose.

■ SÍNDROMES HIPERANDROGÊNICAS: DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Uma vez identificada a presença do hirsutismo, torna-se necessário o seu diagnóstico etiológico. Uma abordagem prática consistir em dividir as síndromes hiperandrogênicas em 2 grupos, virilizantes e não virilizantes, de acordo com a presença ou ausência dos sinais e sintomas de virilização (Figura 17.2). Essa divisão é importante, pois identifica um grupo de risco para a presença de tumores secretores de andrógenos utilizando apenas dados clínicos, uma vez que as síndromes hiperandrogênicas virilizantes compreendem patologias de etiologia neoplásica (os tumores adrenais e ovarianos virilizantes) e funcional (a forma clássica de hiperplasia adrenal congênita e a hipertecose de ovário ou hiperplasia do estroma cortical). Já as síndromes hiperandrogênicas não virilizantes compreendem patologias de etiologia apenas funcional, como a forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita, o hiperandrogenismo (hirsutismo) idiopático e a clássica de hiperplasia adrenal congênita, o hiperandrogenismo (hirsutismo) idiopático e



17-OHP: 17-hidroxiprogesterona.  
21-OHase: 21-hidroxilase.

**FIGURA 17.2** Fluxograma diagnóstico das síndromes hiperandrogênicas.



a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Em geral, pacientes com síndrome virilizante apresentam uma concentração de testosterona total maior que 200 ng/dL, enquanto aquelas com síndrome hiperandrogênica não virilizante apresentam uma concentração de testosterona normal ou pouco elevada, geralmente menor que 200 ng/dL.<sup>16</sup>

### ■ Tumores virilizantes

Os tumores virilizantes são raros,<sup>17</sup> representados principalmente pelos tumores ovarianos derivados dos cordões das células sexuais e pelos adenomas e carcinomas adrenais. Os tumores adrenais, em geral, não são palpáveis, mas são facilmente identificados por métodos de imagem, como a tomografia computadorizada. Já os tumores virilizantes ovarianos apresentam uma variação significativa de tamanho, sendo, muitas vezes, de difícil visualização. O método de escolha é a ultrassonografia pélvica, de preferência pela via endovaginal. Um recurso também promissor é o PET-CT.

### ■ Hipertecose do ovário

O termo hipertecose do ovário, ou hiperplasia do estroma ovariano, refere-se a um achado histopatológico caracterizado por ilhas de células da teca luteinizadas localizadas no estroma ovariano, entre coleções de pequenos folículos atresícos. É um sinal e não uma categoria específica de doença. Pode ser encontrada tanto em adolescentes ou mulheres adultas jovens, associada à resistência à insulina grave ou por meio de uma forma leve na pós-menopausa, representando diferentes mecanismos etiopatogênicos. Quando presente na mulher adulta jovem, em geral, associa-se à resistência à insulina, que tem como marcador clínico importante a acantose *nigricans*.

### ■ Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita compreende um grupo de doenças hereditárias com herança autossômica recessiva, decorrente de mutações em genes codificadores de enzimas envolvidas na síntese do cortisol. Pode se manifestar desde a época do nascimento, pela genitália ambígua na menina ou por macrogenitossomia no menino, ou mais tardiamente, na infância, adolescência ou idade adulta, recebendo a denominação de forma não clássica.<sup>18</sup> Nessa forma, pode ter uma apresentação variável, como pubarca precoce, hiperandrogenismo, principalmente o hirsutismo e a acne e raramente a alopecia, simulando o hiperandrogenismo idiopático, ou ainda por meio de uma associação de sinais e sintomas semelhantes à encontrada na SOP.

### ■ Hiperandrogenismo idiopático

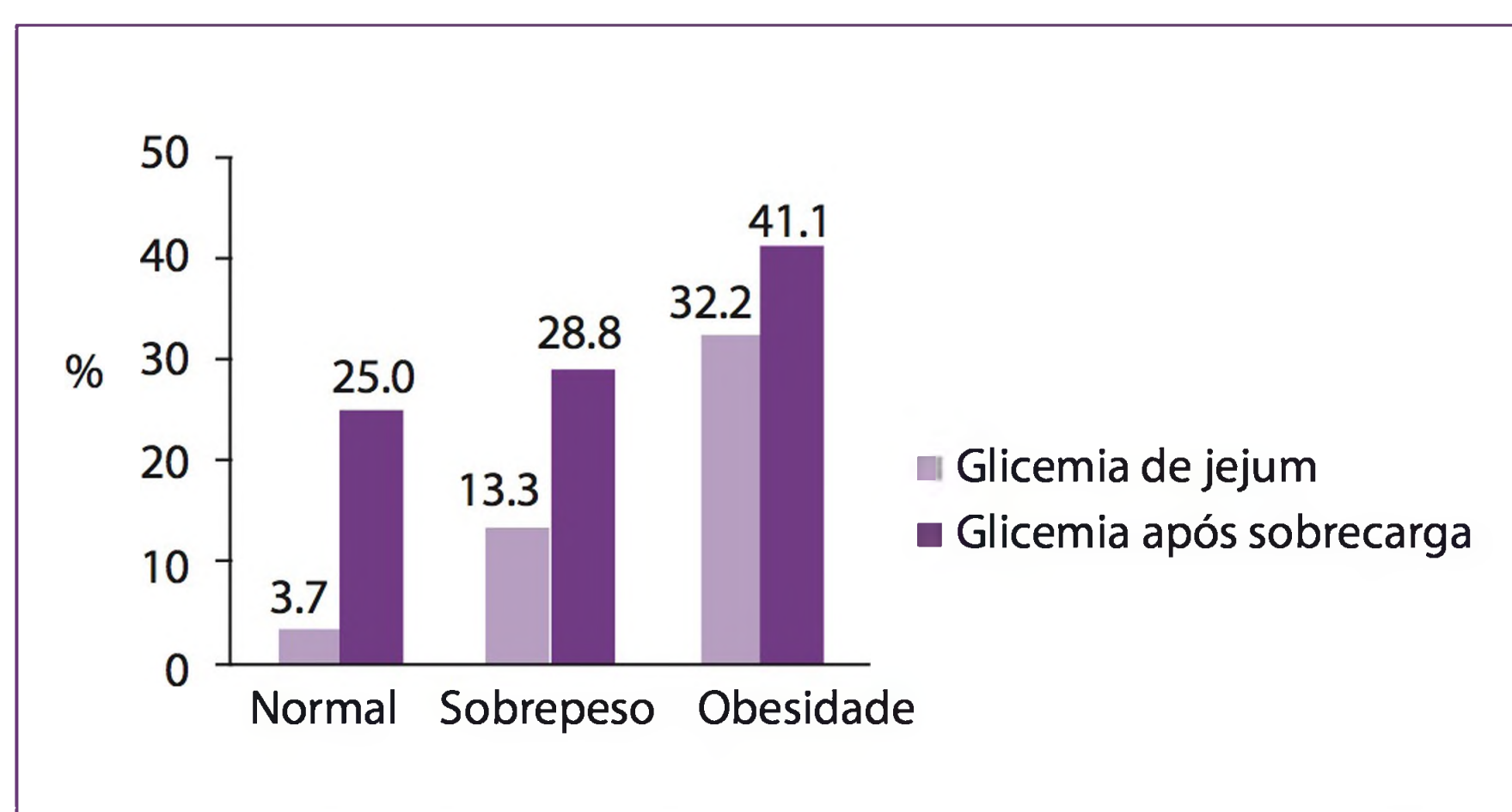
O conceito de hiperandrogenismo idiopático tem-se modificado ao longo do tempo.<sup>3</sup> Inicialmente, foi caracterizado como hirsutismo, acne ou alopecia de causa desconhecida, após a exclusão de outras causas de síndromes hiperandrogênicas. Um conceito atual e estrito é aquele que caracteriza o hiperandrogenismo idiopático pela presença de hiperandrogenismo associado a ciclos menstruais regulares e ovulatórios na presença de normoandrogenemia e ultrassonografia de ovários normal, com exclusão de outras causas de hirsutismo.



## ■ Síndrome dos ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns, afetando aproximadamente de 5% a 7% das mulheres na idade reprodutiva.<sup>18</sup> Considerada, até o fim do século passado, uma desordem da esfera reprodutiva (pela presença do distúrbio menstrual e consequente infertilidade) e estética (pela presença das manifestações hiperandrogênicas), hoje é entendida também como um importante fator de risco cardiovascular.<sup>19</sup> Possivelmente, o elo entre as condições associadas e a síndrome seja a resistência à insulina, presente independentemente do índice de massa corporal, mas com um efeito aditivo importante da obesidade. Entretanto, não está indicada a sua pesquisa por meio de índices que avaliam a sensibilidade à insulina nem com finalidade diagnóstica e, muito menos, com finalidade terapêutica. Por outro lado, devido à alta prevalência de distúrbios metabólicos e da própria síndrome metabólica,<sup>20-22</sup> todas as pacientes devem ser rastreadas para dislipidemia, representada principalmente por uma redução da concentração do HDL-colesterol e menos frequentemente pela hipertrigliceridemia, e para anormalidades do metabolismo dos hidratos de carbono, por meio de teste de tolerância oral à glicose, mais sensível que a glicemia de jejum para essa finalidade, principalmente em pacientes com índice de massa corporal normal<sup>20</sup> (Figura 17.3).

Uma variedade de combinação de sinais e sintomas é a regra em pacientes portadoras da síndrome, principalmente aqueles relacionados com a esfera reprodutiva.<sup>11</sup> Com a finalidade de uniformizar o diagnóstico da SOP, vários documentos foram elaborados nesses últimos anos. Pela frequência com que são citados na literatura, ressaltam-se 3, resultantes da combinação das características fundamentais da síndrome: hiperandrogenemia, hiperandrogenismo, disfunção menstrual e morfologia ovariana policística identificada por ultrassonografia<sup>23-25</sup> (Tabela 17.1). Um ponto concordante desses consensos sobre a SOP é que se trata de uma síndrome e não uma doença específica. Consequentemente, nenhum critério isolado é suficiente para o seu diagnóstico clínico, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão.



**FIGURA 17.3** Prevalência dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos de acordo com a glicemia de jejum ou glicemia após sobrecarga com glicose, em função do índice de massa corporal em pacientes brasileiras portadoras da SOP.<sup>20</sup>



**TABELA 17.1** Consensos sobre o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos

NIH, 1990 <sup>23</sup>	Rotterdam, 2003 <sup>24</sup>	AES, 2006 <sup>25</sup>
Os 2 critérios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfunção menstrual</li><li>• Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia</li></ul>	2 dos 3 critérios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfunção menstrual</li><li>• Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia</li><li>• Ovários policísticos*</li></ul>	Os 2 critérios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Disfunção menstrual ou ovários policísticos*</li><li>• Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia*</li></ul>
+ Exclusão outras causas		

\* Identificado por ultrassonografia pélvica com presença de 12 ou mais folículos com menos de 10 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano (> 10 cm<sup>3</sup>).  
NIH: National Institutes of Health, AES: Androgen Excess Society

■ INVESTIGAÇÃO DO HIRSUTISMO

A investigação deve ser realizada em pacientes sem uso, há pelo menos 3 meses, de contraceptivos hormonais ou outros medicamentos que possam interferir no quadro clínico, laboratorial ou de imagem. Devem-se excluir doenças que possam evoluir com sinais e sintomas de síndrome hiperandrogênicas, como síndrome de Cushing, hiperprolactinemias e, com menos frequência, hipotireoidismo e acromegalia, bem como a iatrogenia.

A identificação dos sintomas e sinais de virilização é fundamental, por ser um dado clínico que permite a subdivisão das síndromes hiperandrogênicas em virilizantes e não virilizantes. A apresentação isolada de um desses sinais ou sintomas ou a presença dos mesmos associada a ciclos menstruais regulares é um marcador pouco sensível para o diagnóstico das síndromes virilizantes. Já a presença desses sinais e sintomas, especialmente com instalação rápida e progressiva, associados ou não, em uma paciente com amenorreia, deve alertar para a existência de síndrome virilizante, sobretudo de etiologia tumoral, até que se prove o contrário.

Uma causa frequente de hiperandrogenismo (principalmente a acne e, menos comum, hirsutismo e alopecia) é a iatrogenia, que pode desencadear quadros variáveis, inclusive de virilização com aumento de testosterona total. Os principais deles, na prática clínica, são as medicações com substâncias esteroides, sejam glicocorticoides, contraceptivos hormonais ou anabolizantes com efeito androgênico. É importante investigar se a paciente está utilizando medicamentos inalatórios, cremes dermatológicos ou ginecológicos e outras formulações tópicas que contenham esteroides.

A idade do início do quadro clínico e o perfil menstrual podem orientar o diagnóstico. Quando se inicia antes da menarca, é possível que seja decorrente de hiperplasia adrenal congênita ou tumores virilizantes, enquanto o início na perimenarca sugere a SOP. A apresentação de distúrbio menstrual afasta a etiologia idiopática. Entretanto, no caso de ciclos regulares, deve-se investigar a presença de ovulação, por meio da dosagem de progesterona no 21º dia do ciclo.

No exame físico, a obesidade, principalmente do padrão androide, deve ser valorizada. Pode ser identificada pela medida da circunferência abdominal (> 88 cm) ou



pela relação entre a circunferência da cintura e a do quadril ( $> 0,85$ ). Sua presença é um importante fator de piora de distúrbio metabólico na SOP (Figura 17.3).

A presença de acantose *nigricans* deve ser valorizada, por ser um marcador importante de resistência à insulina. Todavia, é mais facilmente identificável em mulheres pardas, situação que pode não necessariamente estar relacionada com a diminuição significativa da sensibilidade à insulina. A galactorreia e a hiperprolactinemia verdadeira (hiperprolactinemia com pesquisa de macroprolactina negativa) devem alertar para o aparecimento de tumores hipofisários secretores de prolactina.

Um aspecto importante em uma paciente com síndrome hiperandrogênica é a demonstração de concentração aumentada de andrógenos no sangue, sendo a testosterona total e a testosterona livre os principais andrógenos considerados úteis para identificação da hiperandrogenemia, seguidos pela DHEAS e pela androstenediona. Embora o padrão-ouro para a dosagem de testosterona livre seja o método de diálise de equilíbrio, na prática clínica, utiliza-se a fórmula de Vermeulen,<sup>26</sup> pela qual se obtém a testosterona livre a partir das concentrações da testosterona total e da SHBG. O cálculo pode ser realizado pelo site: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

Vários métodos encontram-se disponíveis para a dosagem de testosterona total, sendo os mais utilizados o radioimunoensaio e o enzimaímunoensaio. Entretanto, o coeficiente de variação é significativo (entre 10% e 20%), sendo tanto maior quanto menor a concentração de testosterona, especialmente para valores inferiores a 250 ng/dL,<sup>26</sup> e não há um padrão de referência universal. Para uma mesma amostra, dosadas em laboratórios diferentes, pode haver uma variação, de 2 a 6 vezes, da concentração.<sup>27</sup> Levando-se em consideração essas observações, é preciso ter cautela para se valorizar um aumento da concentração de testosterona, sobretudo em pacientes sem sinais clínicos de excesso androgênico. Uma dificuldade adicional com relação à dosagem dos andrógenos decorre da ausência de valores de referência estabelecidos para cada população e faixa etária.

O rastreamento da forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (21-OHDase) se faz pelo diagnóstico da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), substrato dessa enzima. Embora alguns autores preconizem o uso da dosagem basal, utilizamos a de 17-OHP, 1 hora após a administração do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sintético EV, em *bolus*, por permitir uma maior discriminação entre portadores e não portadores da doença. Uma concentração maior que 17 ng/mL é compatível com esse diagnóstico, enquanto valores entre 10 e 17 ng/mL necessitam da confirmação do diagnóstico pelo sequenciamento do gene da 21-OHDase.<sup>28</sup>

Considerando a frequência da SOP na etiologia das síndromes hiperandrogênicas, sobretudo quando da presença de hirsutismo, é obrigatória a realização de ultrassonografia pélvica ou transvaginal. Em mulheres com ciclos menstruais regulares, a ultrassonografia deve ser realizada na fase folicular precoce, enquanto em mulheres com distúrbio menstrual, pode ser realizada aleatoriamente ou após 3 a 5 dias de fluxo menstrual induzido pela administração de progesterona. Se houver evidência de um folículo dominante ( $> 10$  mm), o exame deve ser repetido.

A identificação do ovário policístico deve obedecer a critérios diagnósticos estritos e não somente se apoiar na aparência multicística ou policística do ovário<sup>29</sup> (Tabela 17.1). Entretanto, mesmo quando se utilizam critérios estritos, ovários policísticos podem ser encontrados em aproximadamente 75% das pacientes com SOP<sup>26</sup> e



em até 20% de mulheres normais.<sup>24</sup> O seguimento de 24 mulheres normais com ovários policísticos por um período de 8 anos demonstrou que somente 1 evoluiu para a síndrome. Das restantes, metade manteve a morfologia e a outra parte apresentou regressão da mesma.<sup>30</sup>

Dentre as dificuldades para o diagnóstico da SOP,<sup>31</sup> uma é representada pela paciente na adolescência, período no qual algumas das características fundamentais da síndrome podem estar presentes ou ser um achado transitório. Assim, é prudente que esse diagnóstico seja feito somente em adolescentes com a máxima probabilidade de apresentar SOP. De acordo com uma proposta de Carmina *et al.*,<sup>31</sup> nessa fase, seria necessária a presença dos 3 critérios do Consenso de Rotterdam.<sup>23</sup> Adicionalmente, somente o hirsutismo seria aceito como sinal de excesso androgênico e o distúrbio menstrual (oligomenorreia) seria valorizado se presente por, pelo menos, 2 anos.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Para tratar hirsutismo, deve-se compreender o tratamento específico da doença de base, quando for possível identificá-la, e o tratamento inespecífico. Este último pode, com frequência, ser associado ao tratamento da doença de base, com o objetivo de acelerar a regressão do hiperandrogenismo.

De acordo com o *Clinical Practice Guideline*, da *Endocrine Society*,<sup>32</sup> a droga de escolha para se iniciar o tratamento do hirsutismo são os contraceptivos hormonais orais (CHO), compostos por uma associação de estrógeno e progesterona, embora não existam evidências de que sejam úteis a longo prazo. No entanto, considerando que é frequente a associação de hirsutismo com distúrbio menstrual, o CHO promove a regularização do ciclo menstrual, cumprindo um papel importante na profilaxia da hiperplasia e do carcinoma de endométrio. Por outro lado, constituem um meio seguro de contracepção, fundamental quando são usadas drogas potencialmente teratogênicas, como os antiandrógenos e a finasterida.

Dentre as várias opções disponíveis, deve-se dar preferência àquelas com baixa dosagem de etinilestradiol (< 30 µg). Com relação ao componente progestógeno, em geral, são escolhidos os chamados de terceira geração, por apresentarem atividade antiandrogênica (acetato de ciproterona, acetato de clormadinona), baixa atividade androgênica (desogestrel ou gestodeno) ou, mais recentemente, um derivado da espirolactona, a drospirinona.

Não se obtendo uma resposta adequada na regressão do hirsutismo após 6 meses, está indicada a associação de uma droga de ação antiandrogênica (acetato de ciproterona ou espironolactona) ou inibidora da enzima 5-α-redutase (finasteride)<sup>14,32</sup> (Tabela 17.2). O uso dessas drogas deve obedecer a algumas normas gerais (Tabela 17.3) e à relação custo-risco-benefício. Considerando-se que não existe diferença na eficácia dessas drogas no tratamento do hirsutismo, deve-se evitar o uso da flutamida, devido ao seu potencial efeito hepatotóxico.

Paralelamente ao tratamento farmacológico do hirsutismo, podem ser empregadas medidas auxiliares, como a depilação, epilação e utilização de *laser*. O uso tópico de creme de eflortina a 13,9% pode ser útil no caso de hirsutismo facial, principalmente associado à laserterapia.<sup>33</sup> Essa droga inibe a enzima que catalisa a síntese de poliamina folicular, responsável por crescimento do pelo.



**TABELA 17.2** Antiandrógenos e inibidor da 5- $\alpha$ -redutase utilizados no tratamento do hiperandrogenismo

	Esquemas terapêuticos	Efeitos colaterais
Acetato de ciproterona	<ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg/dia durante 10 dias (iniciar no 1º dia de CHO)</li><li>• 50 mg/dia durante 20 dias (iniciar no 1º dia de CHO)</li></ul>	Fadiga, mastalgia, aumento de apetite com concomitante acréscimo de peso, náuseas, cefaleia, depressão e distúrbios do sono
Espironolactona	<ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg 2 vezes/dia, contínuo</li><li>• 100 mg, 2 vezes/dia, cíclico (21 dias, juntamente com CHO)</li></ul>	Hipotensão arterial, hiperpotassemia, epigastralgia, fadiga, mastalgia e metrorragia
Flutamida*	<ul style="list-style-type: none"><li>• 62,5 mg a 125 mg, 1-2 vezes/dia</li></ul>	Mastalgia, hepatite, insuficiência hepática fulminante
Finasteride	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1-5 mg/dia, contínuo</li><li>• 2,5 mg em dias alternados</li></ul>	Mastalgia, depressão, diminuição de libido, distúrbios gastrintestinais, icterícia

\*Apesar de casos de hepatite aguda fulminante terem sido descritos apenas com doses superiores a 125 mg/dia, desaconselha-se seu uso, pois seu efeito não é superior ao das demais drogas.  
CHO: contraceptivo hormonal oral.

**TABELA 17.3** Normas gerais para o uso dos antiandrógenos e de inibidor da 5- $\alpha$ -redutase na paciente com hiperandrogenismo

Os medicamentos devem ser utilizados somente após a investigação da causa básica do hirsutismo, principalmente com exclusão de tumores adrenais ou ovarianos produtores de andrógenos.

Constitui contraindicação absoluta a presença ou possibilidade de gravidez, com o objetivo de se evitar malformações intersexuais em fetos masculinos. Em caso de dúvida, deve-se proceder à propedêutica adequada para se detectar gestação. No caso de pacientes com vida sexual ativa, deve-se fornecer orientação quanto ao uso de medidas contraceptivas. Após a suspensão da droga, devem ser aguardados 6 meses antes de se planejar gravidez.

O efeito do medicamento é, em geral, tardio, devendo-se orientar a paciente que a melhora do hirsutismo deverá se manifestar entre 6 e 9 meses do início do tratamento.

O tempo de duração do tratamento deverá ser o mais longo possível, em geral, 2 anos. Quanto maior o tempo de tratamento, maior a possibilidade de remissão do quadro após a suspensão do medicamento.

A dose de medicamento utilizada deverá ser diminuída ao longo do tempo, mantendo-se a paciente em uso da menor dose possível.



## CONCLUSÃO

O hirsutismo, caracterizado pela presença, na mulher, de uma quantidade excessiva de pelos terminais em locais onde normalmente não são encontrados, obedecendo a uma distribuição tipicamente masculina, é uma das desordens mais frequentemente encontradas em mulheres na idade reprodutiva. Decorre de uma alteração do ciclo de crescimento do pelo induzido pelos andrógenos, com um prolongamento de sua fase de crescimento (anagen). Apesar de ser geralmente decorrente de alterações funcionais e benignas, pode ser indicativo da presença de uma neoplasia (tumores ovarianos e adrenais virilizantes) ou de uma doença genética (hiperplasia adrenal congênita, nas suas formas clássica e não clássica). É, portanto, um sinal, e quando se evidenciar a apresentação do mesmo, deve-se investigar a doença de base.

Na investigação, devem-se considerar dados clínicos (iatrogenia, idade de início, presença de sinais, sintomas de virilização e histórico menstrual), laboratoriais (determinação da concentração dos andrógenos e da 17-OHP e cálculo da testosterona livre) e de imagem (ultrassonografia pélvica). Na presença de síndrome virilizante, deve-se empregar propedêutica adequada para identificação ou exclusão de tumores virilizantes.

A terapêutica compreende o tratamento inespecífico do hirsutismo (métodos mecânicos de redução dos pelos ou farmacológicos, por meio do uso isolado de CHO ou associado a antiandrógeno ou finasterida) e o tratamento da doença de base e de comorbidades associadas, bem como avaliação do distúrbio metabólico e redução do risco cardiovascular na SOP, além de aconselhamento genético para as pacientes com hiperplasia adrenal congênita.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: A guided tour. *Differentiation*. 2004; 72: 489-511.
2. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol*. 1986; 4: 131-41.
3. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*. 2000; 21: 347-62.
4. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15: 228-31.
5. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM et al. Human skin is a steroidogenic tissue: Steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol*. 2003; 120: 905-14.
6. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002; 77: Suppl 4, S3-5.
7. Ebling FJG. Hair follicles and associated glands as androgen targets. *Clin Endocrinol Metab*. 1986; 15: 319-39.
8. Thigpen AE, Silver RI, Guilleyard JM et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5-reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest*. 1993; 92: 903-10.
9. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M et al. Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5 $\alpha$ -reductase in human scalp. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 481-91.
10. Russel DW, Wiley EL, Whiting DA. Expression of steroid 5 $\alpha$ -reductase I and II in scalp skin in normal controls and androgenetic alopecia. In: Van Neste DJ, Randall VA (eds) *Hair Research for the Next Millenium*. The Netherlands: Elsevier Publishers, 1996. pp. 339-40.
11. Marcondes JAM, Hayashida SY, Bachega TASS. Hirsutismo & Síndromes dos ovários policísticos. In: Mendonça BB, Maciel RMB, Saad M (eds). *Tratado de endocrinologia*. São Paulo: Atheneu, 2007. pp. 635-82.



12. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961; 21: 1440-7.
13. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140: 815-30.
14. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D et al. Escobar HR. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012; 18:146-70.
15. Blume-Peytavi U. An overview of unwanted female hair. *Br J Dermatol.* 2011; 165(Suppl 3): 19-23.
16. Luthold WW, Borges MF, Marcondes JAM et al. Serum testosterone fractions in women: Normal and abnormal clinical states. *Metabolism.* 1993; 42: 638-43.
17. Faria AM, Perez RV, Marcondes JA et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 240-5.
18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 83: 3078-82.
19. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2038-49.
20. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY et al. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51: 601-5.
21. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *gynecol Endocrinol.* 2011; 27:814-9.
22. Marcondes JAMM, Hayashida SY, Barcellos CR et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: Characteristics, prevalence and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51: 972-9.
23. Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: Towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam MR, editors. *PCOS.* Boston, Blackwell Scientific. 1992; p. 377-84.
24. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19: 41-7.
25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4237-45.
26. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3666-72.
27. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 405-13.
28. Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 4416-9.
29. Balen AH, Laven JS, Tan SL et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003; 9: 505-14.
30. Murphy MK, Hall JE, Adams JM. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3878-84.
31. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 201-6.
32. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1105-20.
33. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 94-8.



# Síndrome dos ovários policísticos

RICARDO VASCONCELLOS BRUNO  
RUTH CLAPAUCH

## INTRODUÇÃO

Com prevalência entre 5% e 10% da população feminina, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) passou e passa por várias indefinições, o que faz o número de publicações aumentarem significativamente ao longo dos anos e das décadas. O *PubMed* publicou, entre os anos de 1985 e 1989, 91 artigos sobre SOP, e entre 2005 e 2008, mais de 5 mil trabalhos foram escritos sobre o tema. Se analisarmos a resistência à insulina, os números são mais alarmantes: entre 1995 e 1999, foram publicados 8517 artigos e, entre 2005 e 2008, mais de 50 mil. Esta pequena introdução é para chamar a atenção de uma doença antiga, como poderá ser visto pelo histórico a seguir, mas que cada vez mais é atualizada e muito identificada com a evolução da mulher e, principalmente, dos hábitos de vida adotados pelos seres humanos nas últimas décadas. As ditas influências externas, fatores ambientais ou estilo de vida, que são extrínsecas aos genótipos da mulher para desenvolvimento da doença, vêm agravando enormemente a prevalência da síndrome, o que explica o número de publicações sobre a SOP.

## HISTÓRICO

Nosso histórico começa com o relato de Emile Charles Archard e Joseph Thiers, em 19 de julho de 1921, a respeito da associação de hiperandrogenemia com diabetes, publicado no boletim do evento denominado *Séance de La Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. A publicação tornou-se referência para os pesquisadores que investigavam e investigam a SOP. O artigo foi intitulado *Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique (Diabète des femmes à barbe)*.<sup>1</sup> Archard e Thiers compararam outros 7 relatos de mulheres com hirsutismo e glicosúria que faleceram. Os autores não encontraram policistose ovariana em nenhum caso, o que era dificultado na época pela ausência de ultrassonografia, enquanto nas adrenais foram observadas alterações como tumores uni e bilaterais, hiperplasia cortical e Síndrome de Cushing em diferentes pacientes. Convém mencionar que Launois, Pinard e Gallais, em 1911,<sup>2</sup> a partir de semelhantes observações, chamaram a atenção para a origem embriológica do epitélio celômico, comum entre as adrenais e as gônadas, prevendo a integração entre as adrenais e o ovário. Este artigo foi considerado notável por Jeffcoate e Kong,<sup>3</sup> que observaram a perspicácia clínica em antecipar o complexo entendimento entre as glândulas endócrinas. A Síndrome de Cushing teve sua associação descrita com a glândula pituitária em 1932 e com a SOP, em 1935, por



Stein e Leventhal.<sup>4</sup> A SOP originalmente foi chamada de Síndrome de Stein-Leventhal, que consideraram a anovulação e a infertilidade em 7 pacientes observadas por pneumopelviografia. Na época, eles recomendavam a ressecção em cunha dos ovários como o melhor tratamento.

A biópsia dos ovários perdurou como método diagnóstico até os anos 1970, com o desenvolvimento das técnicas de radioimunoensaio e a introdução do citrato de clomifene. Em 1970, Yen *et al.*<sup>6</sup> consideraram a dosagem do hormônio luteinizante (LH) e da testosterona (T) como pré-requisitos fundamentais no diagnóstico da SOP. Com a facilidade dos exames de dosagens hormonais, o início dos anos 1980 foi marcado pela tentativa de se definir a síndrome por meio de um parâmetro laboratorial, como a relação entre o LH e o hormônio folículo estimulante (FSH) que, maior que 3, foi por muito tempo considerado patognomônico no diagnóstico laboratorial da SOP. Essa relação posteriormente foi diminuída para maior que 2 e, na dificuldade de definir a SOP por uma relação, alguns autores passaram a considerar o valor do LH maior que 10 mg/dL. Hoje, definimos a síndrome por critérios clínicos e de imagem, como veremos mais adiante, isto é, voltamos às origens ao valorizar a clínica, sem obviamente deixarmos de nos valer dos recursos tecnológicos da ultrassonografia, que tanto evoluiu nos anos 1980. Neste ponto, o trabalho de Adams de 1985<sup>7</sup> estabeleceu-se como clássico, servindo de base até hoje para a definição da imagem de policistose ovariana, mesmo que com pequenas mudanças das considerações definitivas estabelecidas atualmente pelos critérios de Rotterdam *ESHRE/ASRM* de 2004,<sup>8</sup> o que será considerado no item de diagnóstico.

A resistência insulínica e a SOP começaram a ter associação a partir dos trabalhos de Burghen *et al.*,<sup>9</sup> em 1980, que fizeram a primeira sugestão de uma relação entre o hiperandrogenismo da SOP e a hiperinsulinemia. Os autores notaram que os níveis de insulina plasmática durante teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em pacientes obesas portadoras de SOP estavam elevados em 8 mulheres quando as compararam com o grupo controle. Em seguida, Chang *et al.*<sup>10</sup> demonstraram a presença de hiperinsulinemia em pacientes não obesas com diagnóstico de SOP, de forma a evidenciar que este era um fator específico da SOP, em vez de secundário à obesidade. Em 1989, Conway *et al.*<sup>11</sup> revelaram que 30% das mulheres não obesas com SOP tinham um grau mais leve de resistência à insulina, enquanto Falcone *et al.*<sup>12</sup> informaram que 63% de suas pacientes com SOP e não obesas eram resistentes à insulina. Robinson *et al.*,<sup>13</sup> em 1993, demonstraram que a sensibilidade à insulina variava de acordo com o padrão menstrual. As diferenças de opinião na literatura sobre a inter-relação de resistência à insulina e hiperandrogenismo perpetuaram até hoje. Conway *et al.*<sup>11</sup> creditavam a hiperinsulinemia ao aumento da produção androgênica ovariana; outros pesquisadores,<sup>14,15</sup> no entanto, não conseguiram demonstrar essa relação direta. Além da obesidade, a história familiar de diabetes e a etnia podem afetar a prevalência da resistência à insulina. Quando esses fatores ocorrem em não caucasianas com SOP, estas pacientes tendem a ser mais insulinoresistentes do que as caucasianas, como observaram Dunaif *et al.*, em 1993.<sup>16</sup> Devemos entender que a quantificação clínica de resistência à insulina continua a ser uma ciência imprecisa, como reconheceram Gennarelli *et al.*, em 2000.<sup>17</sup> Legro *et al.*, em 2004,<sup>18</sup> chegaram a definir “propostas e armadilhas” na detecção da resistência insulínica na SOP. Em resumo, entre 50% e 70% das pacientes com SOP têm resistência à insulina e, portanto, esta é uma característica prevalente, porém não universal do transtorno.<sup>19</sup>



## ■ FISIOPATOLOGIA

De todas as incertezas, uma certeza persiste: a SOP compreende um grupo heterogêneo de pacientes e apresentações clínicas, com diferentes tentativas de explicação fisiopatológica, associadas ou não entre si. Novos estudos apontam que a SOP seja consequência de uma herança poligênica, associada a fatores ambientais.

### ■ Base genética

Evidências de agregação familiar tanto para hiperandrogenemia quanto para os aspectos metabólicos foram descritas em pacientes com SOP. Mães de mulheres com SOP mostraram maior risco de doença cardiovascular (DCV) e hipertensão arterial, enquanto os pais apresentaram maior risco de doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). Da mesma forma, DCV em pai e mãe foi associada a maior risco de SOP na prole feminina.<sup>20</sup> Uma das regiões candidatas bem-estabelecidas é a D19S884, localizada em 19p13.2 a cerca de 800 kb do gen do receptor da insulina, conferindo resistência insulínica.<sup>21</sup> Polimorfismos nos genes FTO e MC4R também foram associados a alterações de índice de massa corporal (IMC) em mulheres com SOP; parecem não estar ligados diretamente a alterações reprodutivas, mas podem interagir com outros genes, como o POMC, predispondo certas mulheres com IMC aumentado a desenvolver SOP. Outros polimorfismos, como rs10986105 e rs10818854, localizados em 9q33, parecem estar ligados ao hiperandrogenismo e, possivelmente, à irregularidade menstrual na SOP.<sup>22</sup>

### ■ Círculo vicioso

Na SOP, uma vez deflagrada qualquer uma das alterações implicadas em sua gênese, um círculo vicioso de eventos descrito por Yen<sup>23</sup> ocorre sucessivamente, perpetuando as alterações da síndrome. Assim, independentemente da porta de entrada no círculo fisiopatológico, a relação LH/FSH aumentada provoca hipersecreção de andrógenos ovarianos e ausência de desenvolvimento folicular, com aumento da relação estrona/estradiol, que age em nível hipofisário, perpetuando as alterações de gonadotrofinas, que vão aumentar a secreção de andrógenos, e assim sucessivamente (Figura 18.1).

### ■ Alterações neuroendócrinas

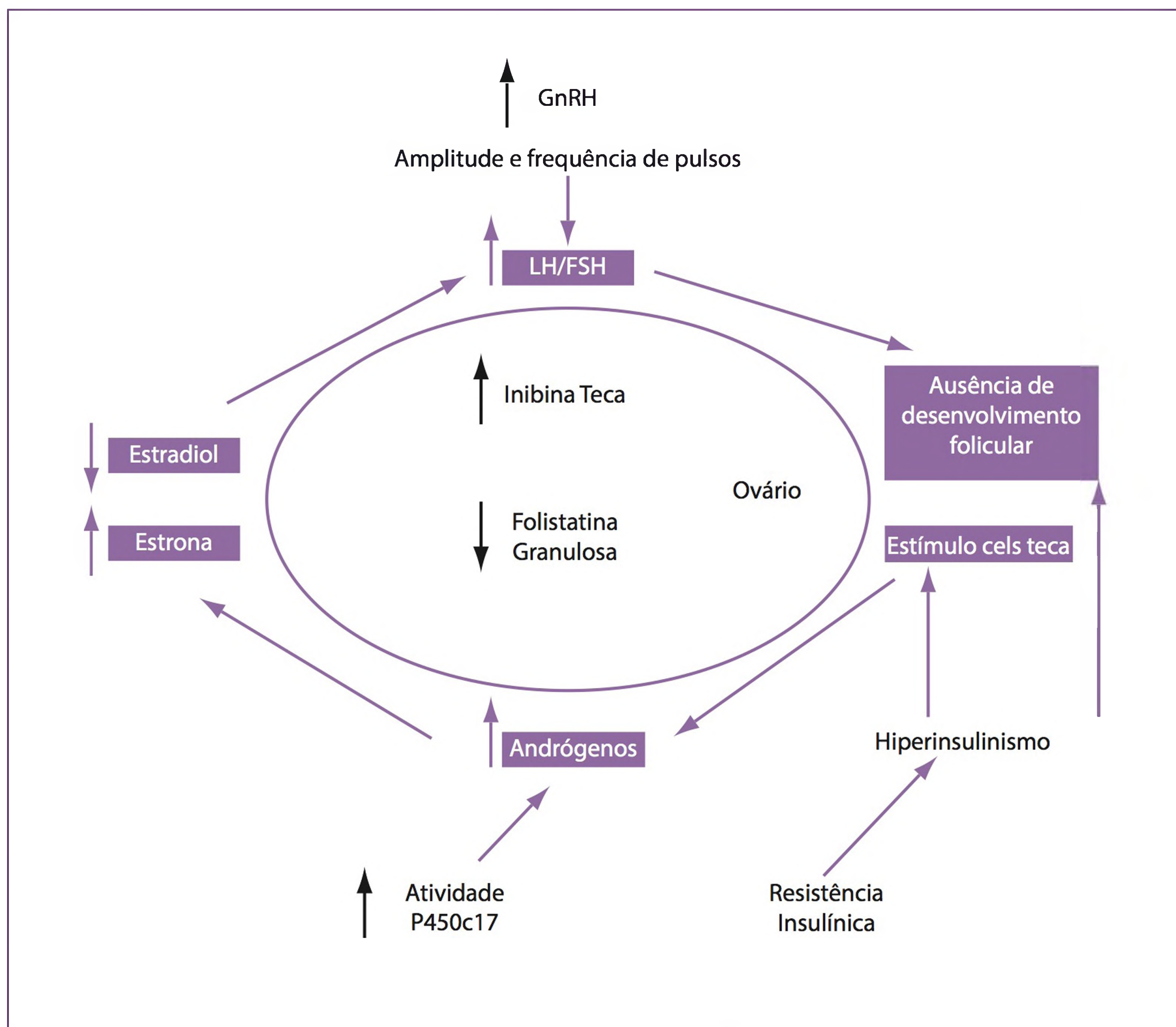
Está bem-descrito um aumento tônico de LH, secundário ao aumento de frequência e amplitude de pulsos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Este padrão pode ocorrer por exposição pré-natal a níveis altos de andrógenos ou pela diminuição da inibição central de dopamina e opioides endógenos em relação ao GnRH. Da mesma forma, acredita-se que a baixa concentração de FSH ocorra por inibição endógena, causada possivelmente pela concentração aumentada de hormônio antimulleriano, característica de pacientes com SOP.<sup>24</sup>

Modelos animais expostos a excesso de T na vida fetal revelaram defeitos metabólicos, como resistência insulínica e hiperinsulinemia quando fêmeas adultas.<sup>25</sup> A hipótese de programação fetal está bem-definida em modelos animais, mas ainda precisa ser confirmada em humanos.

### ■ Ativação do sistema nervoso simpático

Foi descrita maior densidade de fibras catecolaminérgicas, o que pode contribuir na fisiopatologia da SOP, estimulando a produção androgênica.<sup>26</sup> Um marcador





**FIGURA 18.1** Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. Conforme descrito por Yen S.<sup>23</sup>

importante de atividade simpática é o *Nerve Growth Factor* (NGF) e, recentemente, foi demonstrado que mulheres com SOP têm níveis aumentados de NGF.<sup>27</sup> Em modelo animal hiperexpressando NGF nos ovários, houve elevação persistente de LH e alterações morfológicas típicas nos ovários.

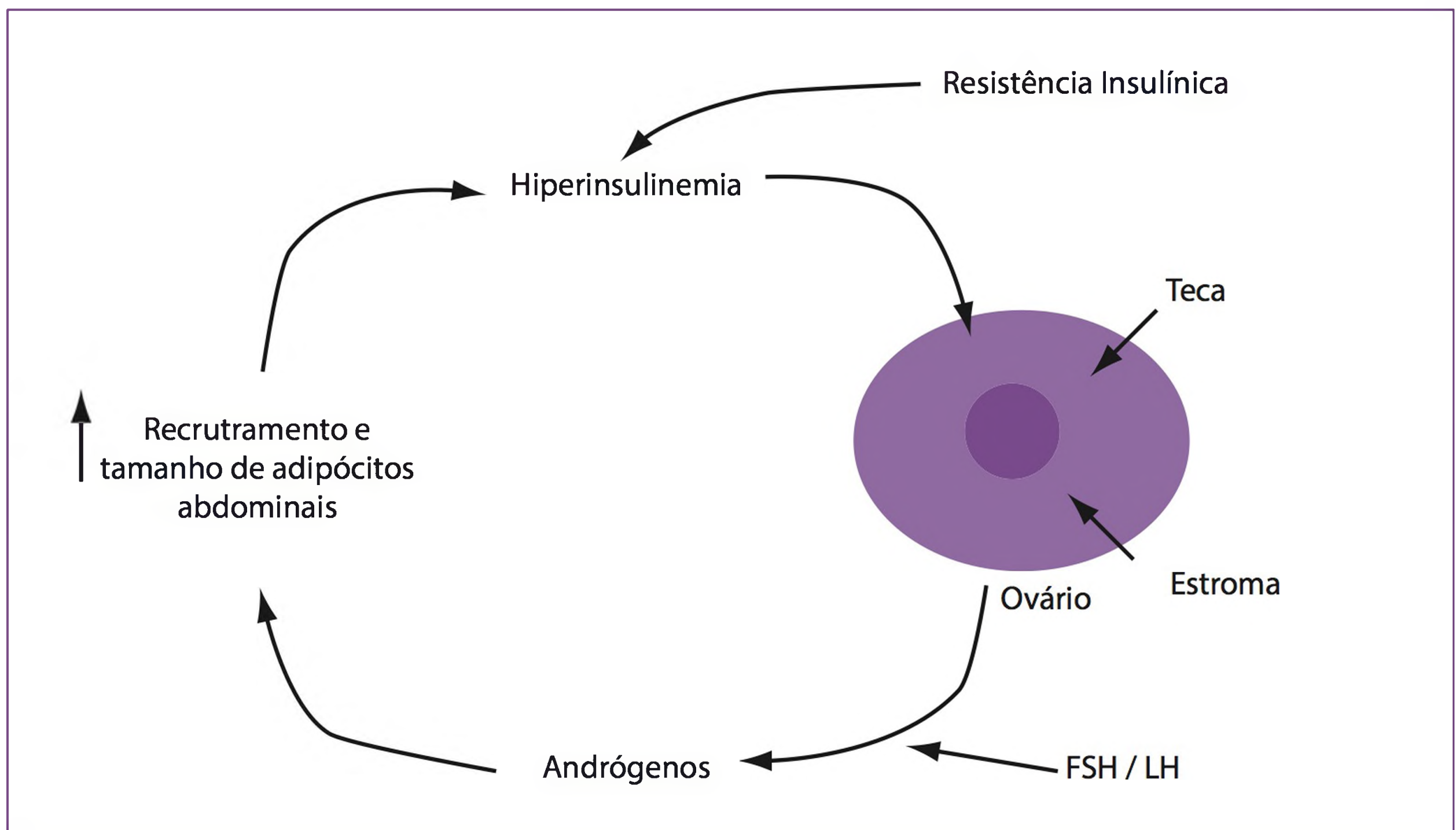
### ■ Hiperandrogenismo primário adrenal e/ou ovariano

Foi observada, em mulheres com SOP, alteração de uma base na região CYP17 do gen que codifica a enzima citocromo P450 17-alfa, provocando aumento de sua atividade. Ocorre, então, hipersecreção discreta de androstenediona e T livre, a partir de células da teca e de sulfato de de-hidroepiandrosterona (S-DHEA) e 17-hidroxiprogesterona a partir do córtex adrenal, bem como hiper-resposta dos 17 cetosteroides ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Os altos níveis de andrógenos locais provocam atresia folicular, perpetuam a relação LH/FSH aumentada e aumentam a resistência insulínica.

### ■ Síntese extraglandular de andrógenos

Alterações de atividade da 11b-hidroxiesteroide desidrogenase<sup>28</sup> e das 5-alfa e beta-redutases<sup>29,30</sup> podem aumentar a síntese de andrógenos no tecido adiposo. Essas enzimas





**FIGURA 18.2** Círculo vicioso hiperinsulinemia/hiperandrogenismo. Adaptado de Naber S.<sup>31</sup>

estão envolvidas no metabolismo periférico do cortisol, o que pode levar à ativação da esteroidogênese adrenal.

Por outro lado, o aumento de tecido adiposo, pelo sobrepeso e pela obesidade, representaria uma causa exógena, ambiental, de síntese extraglandular de hormônios.

### ■ Resistência insulínica

Foram descritos polimorfismos genéticos determinando resistência à insulina, mesmo em mulheres magras com SOP. Aqui se formaria um novo círculo vicioso, conforme descrito por Nader,<sup>31</sup> com hiperinsulinismo provocando hiperandrogenismo ovariano (Figura 18.2) e vice-versa.

Estudos *in vitro* mostraram que a insulina atua sinergicamente no LH nas células da teca, estimulando a produção de andrógenos, que, por sua vez, estimulam o recrutamento e o tamanho de adipócitos abdominoviscerais, aumentando a relação cintura-quadril. Com o aumento do efluxo de ácidos graxos livres abdominais, a extração hepática, bem como a sensibilidade periférica e hepática à insulina seriam prejudicadas, perpetuando o hiperinsulinismo e o aumento de andrógenos.

### ■ Fatores intrafoliculares

Na SOP, há distribuição anômala de inibina intraovariana: diminuição nas células da granulosa e aumento nas células da teca, causando atresia folicular e hiperandrogenismo. Também ocorre diminuição de folistatina nas células da granulosa, causando hiperestrogenismo.

Embora dosagens séricas de inibina sejam normais em pacientes com SOP, após a fase folicular precoce os níveis de inibina intraovarianos nas células da teca são muito maiores que os de mulheres normais, podendo contribuir para a atresia folicular na época da seleção do folículo dominante. A inibina aumenta a produção de andrógenos



mediada por LH em células da teca em cultura. A redução da folistatina nas células da granulosa pode resultar em aumento da produção de estrógenos.

Kit ligande (KL) é uma citocina intraovariana que promove ativação de folículos primordiais, crescimento e sobrevivência folicular, diferenciação de células do estroma, proliferação de células da teca e síntese de andrógenos.<sup>32</sup> Desregulação da KL em pacientes anovulatórias hiperandrogênicas com SOP é uma etiopatia promissora que vem sendo investigada.

■ O ESPECTRO DA SOP (MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS)

O diagnóstico da SOP é definido pelos critérios de Rotterdam, com a presença de 2 destes 3 sinais e sintomas: oligomenorreia ou amenorreia, hirsutismo e imagem de policistose ovariana (segundo critérios). Devemos estar atentos para excluir desordens similares à SOP, como detalhado na Tabela 18.1. Hoje reconhecemos que existe um amplo espectro clínico de apresentações para SOP, desde mulheres que até ovulam esporadicamente com leve hirsutismo e sem imagem de SOP, até pacientes com amenorreia há 1 ano, hirsutismo severo, acne intenso, calvície e acantose nigricans (sinal de resistência insulínica). O ponto exato em que a síndrome é desencadeada ainda é desconhecido, mas parece de comum senso que o IMC está envolvido neste processo.<sup>33</sup> O espectro da síndrome segue um tipo de curso diante do aumento do IMC e outro na ausência de sobrepeso ou obesidade, como aferiu Homburg.<sup>34</sup> Diversos trabalhos confirmaram que a redução de peso claramente melhora a expressão clínica, como visto por Clark *et al.*<sup>35</sup>

As incertezas são tantas, que torna difícil explicar como mulheres completamente androgenizadas permanecem ovulando e outras sem características androgênicas mostram-se anovulatórias.

TABELA 18.1 Doenças a serem excluídas na diferenciação da SOP
Hiperplasia adrenal congênita
Síndrome de Cushing
Tumores secretores de andrógenos
Doenças da Tireoide
Hipogonadismo hipogonadotrófico

■ Distúrbios menstruais

Oligomenorreia, amenorreia e ausência de padrão menstrual são características comuns à SOP. Perto de 90% das mulheres com oligomenorreia possuem imagem de SOP ao ultrassom, enquanto 30% das amenorreicas têm esse resultado.<sup>36</sup> Setenta e cinco por cento das pacientes com infertilidade por anovulação são diagnosticadas com SOP. É importante lembrar que síndrome hiperprolactinêmica é outra patologia que constantemente leva a essas manifestações de padrão menstrual.



### ■ Hirsutismo, acne e alopecia

Aumento dos pelos corporais e faciais é um dos mais comuns sintomas presentes; dependendo da etnia, até 92% das mulheres com imagem de ovário policístico ao ultrassom possuem essas características. O hirsutismo sempre esteve ligado à SOP e permanece como manifestação clássica do androgenismo da síndrome, mas a acne, que mais recentemente foi reconhecida como desordem endócrina androgênica, pode estar presente em até 75% de mulheres com imagem de SOP. A alopecia, principalmente a de características virilizantes, aparece como manifestação menos comum. Todas essas manifestações refletem a estimulação androgênica da unidade pilosebácea. Salienta-se que a chamada seborreia de couro cabeludo, na maioria das vezes, manifesta-se antes da acne e, se tratada, poderia evitá-la, protegendo grande parte das pacientes de sequelas. Sinais mais severos de virilização, como clitoromegalia ou engrossamento da voz, são manifestações mais raras e, nestes casos, tumores virilizantes devem ser excluídos.

### ■ Aborto recorrente

Também denominado abortamento habitual, é uma consequência vista, muitas vezes, em pacientes que procuram nossos consultórios e que normalmente não apresentam muitas manifestações clínicas. Essas mulheres são ovulatórias e conseguem engravidar, mas infelizmente não conseguem chegar ao parto. A hipersecreção de LH foi proposta como a causa da perda reprodutiva, como descreveram Homburg *et al.* em 1988,<sup>37</sup> mas muita discussão surgiu e ainda surge devido ao fato de outros autores não confirmarem em trabalhos envolvendo mulheres que passaram por fertilização *in vitro* (FIV) que vieram a abortar de forma habitual<sup>38</sup> e não possuíam aumento expressivo do LH. Na tentativa de suprimir o aumento do LH, surgiu como proposta a supressão ovariana prévia, com o uso de análogos de GnRH para posterior indução da ovulação,<sup>33</sup> o que foi discordado por outros autores também com pesquisas observacionais.<sup>39</sup> Ainda podemos destacar o aumento de um agente trombofílico denominado inibidor do ativador do plasminogênio (PAI 1), que parece estar ligado a microtromboses no leito endometrial. Outro fator a se considerar é que o uso de metformina nestas pacientes deve ser prolongado até, pelo menos, a 12ª semana, lembrando que a metformina não mostrou ser teratogênica e está incluída na categoria B do *Food and Drug Administration* (FDA) de uso de drogas na gravidez (estudos em animais não mostraram risco fetal; dados observacionais em humanos também não).

### ■ Aspectos metabólicos

Obesidade está presente em 30% a 50% das portadoras de SOP e ainda destacamos que 25% possuem sobrepeso, portanto um IMC acima dos parâmetros normais pode ser encontrado em até 75% das pacientes. A hiperinsulinemia pode ser observada em mais ou menos 80% das mulheres obesas e em 30% a 40% das mulheres não obesas.<sup>40</sup> A distribuição de gordura em pacientes com SOP resulta em aumento da circunferência abdominal, que é um marcador da resistência à insulina. A acantose nigricans deve ser considerada um marcador cutâneo da resistência, com ressalva de que não é específica da SOP e pode estar ligada à etnia.



## IMAGEM

### Ultrassonografia

A ultrassonografia sempre teve um papel destacado no diagnóstico da SOP, que passou a ser definitivo com o consenso de Rotterdam. Entre vários conceitos definidos no consenso, vamos destacar apenas os seguintes: 12 folículos ou mais, medindo entre 2 mm e 9 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano  $>10 \text{ cm}^3$  em, pelo menos, 1 dos ovários.<sup>8</sup> Quando encontramos um folículo maior que 10 mm ou um cisto único, devemos repetir a ultrassonografia no próximo ciclo para afastarmos qualquer possibilidade de policistose ovariana.

### Dopplervelocimetria

Além de outros exames que podem servir para elucidar a SOP, como ultrassom 3D e ressonância magnética (RM), gostaríamos de destacar a dopplerfluxometria, confirmada por Battaglia<sup>41</sup> e Zaidi<sup>42</sup> como método complementar ao diagnóstico da SOP. Em nosso trabalho, demonstramos que o Doppler mostrou  $V_{\text{máx}}$  significativamente maior ( $p \leq 0,0004$ ) no estroma ovariano das pacientes com SOP (12,2 cm/s) em relação ao grupo controle (8,05 cm/s); o índice de pulsatilidade da artéria uterina também se revelou muito superior no grupo com SOP em detrimento do controle.<sup>43</sup> Diante dos dados, concluímos que a velocimetria-Doppler pode constituir subsídio a ser incorporado à investigação clínica e à ultrassonográfica no tocante ao diagnóstico da SOP.

### Exame clínico

A SOP, pelos próprios critérios de Rotterdam na definição da síndrome, estimula ao exame clínico e à anamnese, mesmo necessitando da imagem para compor os parâmetros. Os parâmetros a serem avaliados estão citados a seguir e se encontram detalhados em capítulos específicos deste livro:

- Couro cabeludo: procura de calvície, no formato masculino com entradas; procura de seborreia na cabeça e até caspas.
- Acne facial, em colo e dorso.
- Pelos espessos e escuros em locais diferentes do padrão feminino, como facial (buço excessivo, barba), no meio do peito, excessivo no abdômen, formato losangular na pube (diferente do triangular feminino) e espesso em membros e raiz de coxas.
- Raros: alteração da voz (rouca e engrossada); clitóris aumentado.
- Acantose nigricans: procurar em região de dobras com base de pescoço, axilas, sulcos inframamários, virilha.
- Peso e cálculo do IMC.
- Circunferência abdominal, que deve ser aferida em ponto equidistante da última costela e a crista ilíaca anterosuperior; o padrão feminino para mulheres da América do Sul, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), não deve ultrapassar 80 cm.
- Pressão arterial: aferir, principalmente, em pacientes com comorbidades já associadas à SOP.

## TRATAMENTO

O tratamento da SOP pode se dividir em 3 condutas: (i) a que visa melhorar os sintomas da SOP; (ii) a que visa à gravidez e (iii) a que visa à prevenção ou ao tratamento



da síndrome metabólica. Não podemos esquecer que a paciente pode necessitar dos 3 tratamentos ao mesmo tempo, o que não é incomum, considerada a prevalência da obesidade e da resistência à insulina, como já citamos.

### ■ Hirsutismo

O grau de hirsutismo vai determinar as medidas que devem ser adotadas. Algumas drogas estão disponíveis para o uso, como espironolactona, ciproterona e flutamida. Lembramos que pelos já desenvolvidos virilizados devem ser extirpados com pinças, depilação ou laser. O uso de anticoncepcionais combinados a ciproterona, drospirenona, clormadinona ou dienogest é uma boa opção em quem é portadora de hirsutismo leve ou moderado associado à oligoamenorreia ou amenorreia. É importante ressaltar, contudo, que esse tratamento é paliativo, não corrige a resistência insulínica e não impede a progressão da síndrome. A antibioticoterapia, para os casos de acne, presta-se bem, principalmente os antibióticos que agem em *estafilococos*.

### ■ Anovulação e infertilidade

O citrato de clomifene é a droga mais usada quando se fala em indução da ovulação. O clomifene é um estrógeno que atua competindo com o próprio estrógeno natural no receptor hipotalâmico, estimulando a liberação do GnRH e, assim, a liberação de LH e FSH. É importante destacar que o citrato de clomifene é usado em doses de 50 mg a 150 mg/dia, que não devem ser aumentadas quando não se consegue uma indução da ovulação com 150 mg. Também devemos salientar que muitas pacientes portadoras de SOP são más respondedoras ao clomifene; em outras, pode levar à gestação gêmea, bem como complicar com síndrome de hiperestimulação ovariana. Os protocolos de indução de ovulação com o FSH, seja urinário ou recombinante, são mais eficazes que clomifene na indução da ovulação em pacientes com SOP. Não cabe aqui detalhar esquemas de indução para inseminação intrauterina ou para FIV, pois este capítulo não é voltado para esterileutas. Mas devemos lembrar que o risco de hiperestimulação sempre assombrou os médicos que trabalham com reprodução humana assistida. O uso da metformina melhora as taxas de ovulação, gravidezes e nascimentos em portadoras de SOP, conforme se comprovou em uma grande revisão de trabalhos Lord *et al.*<sup>44</sup> A sensibilização da insulina com sua respectiva diminuição leva à diminuição dos andrógenos livres circulantes e, com isso, estabiliza-se a relação células da granulosa/células da teca, permanecendo o oócito em sua fase própria para liberação na ovulação, não amadurecendo antes do tempo. A ressecção em cunha sempre foi admitida como opção na melhora da fertilidade, pela diminuição dos andrógenos ovarianos e, conseqüentemente, melhora da ovulação. Com o avanço da videolaparoscopia, a técnica da cunha evoluiu ao que hoje denominamos de *drilling* ovariano, que consegue queimar os ovários em micropontos com destruição mínima do parênquima. O *laser* de CO<sub>2</sub> também pode ser utilizado com os mesmos resultados do *drilling*. Porém, a destruição de parte dos ovários e a observação de recidiva do quadro clínico em até 1 ano, associadas à fibrose decorrente do procedimento, levam a uma corrente contrária a sua execução, admitindo que esta seja a última opção a ser tentada.

### ■ Perda de peso

A perda de peso é o melhor tratamento para portadoras de SOP com obesidade ou sobrepeso. A melhora da resistência insulínica ajuda a reverter ou minorar o quadro



desde que se associe a um controle alimentar e um bom programa de exercícios físicos. Vale lembrar que a perda de peso também melhora a fertilidade.

### ■ SOP e a metformina

Metformina (cloridrato de 1,1-dimetil biguanida) é uma biguanida atualmente utilizada como sensibilizador da insulina e antidiabetogênico oral. A droga atua como sensibilizadora da insulina na membrana celular, conduzindo a glicose para o meio intracelular. Além da função para que foi desenvolvida, podemos ainda relatar como fundamental sua participação na inibição do mecanismo hepático de gliconeogênese, evitando a dissolência dos ácidos graxos.<sup>45</sup> Em 1994, Velazquez *et al.*,<sup>46</sup> pela primeira vez, avaliaram os efeitos da administração da metformina em 26 pacientes obesas com SOP, com a intenção de investigar o papel da resistência à insulina na patogênese da síndrome. Após 6 meses de metformina com doses de 1500 mg/dia, os autores relataram redução significativa nos níveis de andrógenos circulantes e no peso corporal. Além disso, demonstraram a eficácia da metformina na regularização dos ciclos menstruais, que passaram a ser ovulatórios em pacientes com SOP. Em grupos comparativos usando metformina em dosagens de 1,5 g e 2,5 g/dia, observamos que as doses maiores possuem maior efeito nas pacientes mais obesas, na redução do IMC e da circunferência abdominal.<sup>47</sup>

Atualmente, ginecologistas e endocrinologistas prescrevem a metformina para tratar pacientes com SOP. *The Androgen Excess and PCOS Society* sugere que a metformina seja usada para tratar e prevenir a progressão da tolerância alterada à glicose em pacientes portadoras de SOP.<sup>48</sup> A *American Association of Clinical Endocrinologists* recomenda a metformina como intervenção inicial em pacientes com sobrepeso ou obesas com SOP.<sup>49</sup>

Em 2007, ocorreu o *International ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group*<sup>50</sup> para discutir desafios terapêuticos nas mulheres com infertilidade e SOP. O grupo de estudo concluiu que os sensibilizadores de insulina não deveriam ser utilizados como agentes de primeira escolha na indução da ovulação de mulheres com SOP, e que o uso deveria ser restrito às pacientes com tolerância alterada à glicose. Nestler, em 2008,<sup>51</sup> em um editorial interessante, criticou as conclusões do consenso de 2007, mantendo aberto o debate sobre a questão.

### ■ SOP E RISCO CARDIOVASCULAR

Mulheres com SOP têm aumento da prevalência de vários fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão<sup>52</sup> e dislipidemia.<sup>53</sup> A SOP também tem sido associada ao aumento da doença arteriosclerótica e da disfunção endotelial.<sup>54</sup> A prevalência da SOP faz da doença um dos grandes riscos para a morte por DCV em mulheres. A comorbidade mais comum em portadoras de SOP é a dislipidemia, com prevalência de 70%, principalmente do aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), segundo o *National Cholesterol Education Program Guidelines*.<sup>55</sup> Alterações da lipoproteína de alta densidade (HDL) e dos triglicerídeos são vistas em mulheres obesas e magras. A idade ainda é um fator agravante, principalmente pelo acúmulo de placas de ateroma e pela diminuição da luz das grandes artérias, como as carótidas.



**IMPORTANTE**

A SOP é uma doença progressiva que piora enormemente com a associação da obesidade ou do sobrepeso. A resistência à insulina evolui para hiperinsulinemia, na sequência, tolerância alterada à glicose e, finalmente, diabetes tipo II.

A dislipidemia, o aumento da resistência vascular periférica levando à hipertensão e uma circunferência abdominal típica de resistência insulínica perfazem critérios que enquadram essas pacientes como portadoras de síndrome metabólica.

**PREVENÇÃO – SOP EM ADOLESCENTES**

A prevenção passa, em primeiro lugar, por um diagnóstico precoce, como já exemplificado. Quando se atende uma adolescente com queixas de distúrbios menstruais, já acima do peso, com circunferência acima de 80 cm, IMC de 28, sinais de hirsutismo e acne, não podemos apenas prescrever um anticoncepcional oral com um progestógeno antiandrogênico e acharmos que estamos tratando a SOP. Essa menina já deve ser avaliada metabolicamente e orientada para controle alimentar e exercícios físicos, pois a progressão da doença é severa.

**IMPORTANTE**

A prevenção, então, passa por bom controle alimentar, fundamentalmente dieta adequada e prática de exercícios aeróbicos. A manutenção do peso é fundamental no tratamento da SOP e de suas consequências.

É importante acrescentar as recomendações do último consenso da ESHRE/ASMR publicado em 2012<sup>56</sup> para adolescentes com SOP:

- Os critérios para o diagnóstico da SOP em adolescentes diferem dos critérios para o diagnóstico de mulheres mais velhas em idade reprodutiva.
- Os grupos de risco que devem ser identificados são as portadoras de obesidade, hirsutas, com irregularidade menstrual e outras alterações que chamem atenção de SOP, mas é recomendada cautela no diagnóstico.
- As manifestações individuais devem ser tratadas por prevenção, principalmente a obesidade, a acne, o hirsutismo, entre outras.

O consenso ainda chama a atenção para o desenvolvimento de mais pesquisas no campo da SOP, principalmente em adolescentes, fase que acreditamos ser fundamental para prevenir os casos mais graves contra a evolução para a síndrome metabólica.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achard Ch, Thiers J. Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique (Diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Nat Med*. 1921; 86: 51-66.
2. Launois PE, Pinard M, Gallais A. Syndrome adipo-génital, avec hypertrichose, troubles nerveux et mentaux. *Gaz. d'hôp*. 1911; lxxxiv: 649-54.
3. Jeffcoate W, Kong MF. Diabète des femmes à barbe: a classic paper reread. *Lancet*. 2000; 356: 1183-5.
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935; 29: 181-91.
5. Chereau A. Mémoire pur Serrvir a l'Etude des Maladies des Ovaries. Paris: Fortin, Masson & CIE, 1844.
6. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin. Endocrinol Metab*. 1970; 30: 435-42.
7. Adams J, Franks S, Polson DW, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985; 2: 1375-9.
8. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81: 19-25.
9. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Medicine*. 1980; 50: 113-6.
10. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1983; 57: 356-9.
11. Conway GS, Jacobs HS, Holly JM, Wass JA. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin like growth factor and insulin like growth factor small binding protein in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1990; 33: 593-603.
12. Falcone T, Finegood DT, Fantus G, Morris D. Androgenous response to endogenous insulin secretion during frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990; 71: 1653-7.
13. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relation of insulin sensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology*. 1993; 39: 351-5.
14. Toscano V, Bianchi P, Balducci R, et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinaemia and hyperandrogenaemia in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1992; 36: 197-202.
15. Weber RFA, Pache TD, Jacobs ML, et al. The relationship between clinical manifestations of polycystic ovary syndrome and beta cell function. *Clinical Endocrinology*. 1993; 38: 295-300.
16. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*. 1993; 42: 1462-8.
17. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2000; 15: 2098-102.
18. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004; 59: 141-54.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Kandarakis ED, Morreale HFE, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2009; 91(2): 456-88.
20. Davies MJ, Marino JL, Willson KJ, March WA, Moore VM. Intergenerational Associations of Chronic Disease and Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS ONE*. 2011; 6(10): e25947.
21. Ewens KG, Jones MR, Ankener W, Stewart DR, Urbanek M, et al. FTO and MC4R Gene Variants Are Associated with Obesity in Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS ONE*. 2011; 6(1): e16390.



22. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, Ober C, Rosenfield RL, Saxena R, Thorsteinsdottir U, Crowley WF, Stefansson K. Variants in DENND1A Are Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Women of European J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(7): E0000-E0000.
23. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1970; 30(4): 435-42.
24. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen JS, Balen A, Abbott DA, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS. Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. Clinical Endocrinology. 2011; 424-33.
25. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. American Journal of Primatology. 2009; 71: 776-84.
26. Fagius, J. Sympathetic nerve activity in metabolic control – some basic concepts. Acta Physiologica Scandinavica. 2003; 177: 337-43.
27. Disen GA, Garcia-Ruda C, Paredes A, et al. Excessive ovarian production of nerve growth factor facilitates development of cystic ovarian morphology in mice and is a feature of polycystic ovarian syndrome in humans. Endocrinology. 2009; 150: 2906-914.
28. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, et al. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase [see comments]. New England Journal of Medicine. 1994; 460-5.
29. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. Lancet. 1990; 431-3.
30. Gambineri A, Forlani G, Munarini A, et al. Increased clearance of cortisol by 5beta-reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Journal of Endocrinological Investigation. 2009; 32: 210-8.
31. Nader S. Polycystic ovary syndrome and the androgen-insulin connection. Am J Obstet Gynecol. 1991; 165(2): 346-8.
32. Driancourt MA, Reynaud K, Cortvrindt R, et al. Roles of KIT and KIT LIGAND in ovarian function. Reviews of Reproduction. 2000; 5: 143-52.
33. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod. 1995; 10: 2107-11.
34. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum. Reprod. 1996; 11: 29-39.
35. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum. Reprod. 1995; 10: 2705-12.
36. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 853-61.
37. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. Br. Med. 1988; 297: 1024-6.
38. Thomas A, Okamoto S, O'Shea F, et al. Do raised serum luteinizing hormone levels during stimulation for in-vitro fertilization predict outcome? Br. J. Obstet. Gynaecol. 1989; 96: 1328-32.
39. Clifford K, Rai R, Watson H, Franks S, Regan L. randomized controlled trial of pituitary suppression of high Lh concentrations in women with recurrent miscarriage. Abstracts 12th Annual Meeting ESHRE, Maastricht. 1996; A054.
40. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989; 38: 1165-74.
41. Battaglia C, Artini PG, Salvatori M, et al. Ultrasonographic pattern of polycystic ovaries: color Doppler and hormonal correlations. Ultrasound Gynaecol. Obstet. 1998; 11: 332-6.
42. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, et al. Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries: a possible new marker for diagnosis? Hum. Reprod. 1995; 10: 1992-6.
43. Bruno RV, Lourenço MAP, Ávila MAP. Síndrome dos Ovários Policísticos: Avaliação Dopplerfluxométrica. RBGO. 2001; 23: 307-12.



44. Lord J, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2003; 327: 951-3.
45. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4: 272-83.
46. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994; 43: 647-54.
47. Bruno RV, Ávila MAP, Neves FB, Nardi, AE, Crespo CMS, Sobrinho ATC. Comparison of two doses of metformin (2,5 and 1,5g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil and Steril*. 2007; 88: 510-2.
48. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4546-56.
49. Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statements on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2005; 11: 126-34.
50. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008; 89: 505-22.
51. Nestler JE. Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertil Steril*. 2008; 90:14-6.
52. Holte J, Gennarelli G, Wide L, et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1143-50.
53. Talbot E, Guzick D, Clerici A et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case control study. *J Clin Epidemiol (England)*. 1998; 51: 415-22.
54. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 742-6.
55. Legro RS, Kunselman Ar, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001; 111: 607-13.
56. Bart CJ, Fauser MD, Basil C, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97: 28-38.



RICARDO MENDES ALVES PEREIRA  
LUIZ AUGUSTO GIORDANO  
MARIO VICENTE GIORDANO  
ISAAC MOISE YADID

## INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente por Carl Von Rokitansky, em 1860,<sup>1</sup> a endometriose permanece até hoje como doença de fisiopatologia não totalmente esclarecida. É frequentemente encontrada na prática ginecológica, pois determina múltiplos sintomas, com destaque para a dor pélvica e a infertilidade. A ressecção cirúrgica das lesões endometrióticas proporciona o diagnóstico definitivo, com base na confirmação histológica de glândulas e estroma endometriais com variável quantidade de inflamação e fibrose, às vezes circundado por tecido metaplásico muscular. O diagnóstico presuntivo da endometriose profunda pode ser baseado no quadro clínico, na imagem de ultrassonografia transvaginal (USTV) com preparo intestinal ou ressonância magnética (RM).<sup>2</sup>

A endometriose é definida como a presença de tecido semelhante ao endométrio eutópico (estroma e glândulas) fora da cavidade uterina, ocasionando importante reação inflamatória crônica.<sup>3</sup> Segundo a Associação Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR), a endometriose deve ser vista como doença crônica que necessita de longo planejamento terapêutico, em que o objetivo principal é otimizar o tratamento clínico, evitando-se abordagens cirúrgicas repetidas. Ocorre em mulheres em idade fértil, da menarca à menopausa, sendo pouco frequente fora desse período. Em virtude desse achado, é dita doença hormônio-dependente, principalmente dos estrógenos.

Não há maior prevalência em determinado grupo étnico ou classe social. É a principal causa de dor pélvica crônica (superior a 6 meses) nas mulheres, e o impacto negativo dos sintomas na qualidade de vida é bem-reconhecido. O tratamento uniforme da doença é difícil, em virtude das múltiplas formas de apresentação. A presença de infertilidade resulta em tratamento que pode ser diferente daquele de pacientes que possuem dor e não desejam mais filhos. Em algumas mulheres, pode ser necessária cirurgia com exérese da maior quantidade possível de lesões, muitas vezes, necessitando de abordagem do intestino, da bexiga, do assoalho pélvico (músculo coccígeo) e dos nervos e plexos nervosos pélvicos. Devido à multiplicidade de órgãos que podem ser acometidos e dos diferentes objetivos de vida da paciente, pode ser necessária a participação de equipe multidisciplinar ou equipe



formada por cirurgias ginecológicas treinados e capacitados como verdadeiros cirurgias pélvicas.<sup>2,4</sup> A doença acomete mais frequentemente pelve feminina, principalmente a região retrocervical, ligamento uterossacro, fundo de saco de Douglas, folheto posterior do ligamento largo, ovários e suas respectivas fossas, retossigmoide, face anterior e posterior do útero, peritônio vesicouterino e bexiga. Lesões extrapélvicas são menos frequentes, mas podem ser encontradas em apêndice, ileoterminal, cécum, cicatriz umbilical, diafragma e tórax. Implantes em cicatrizes cirúrgicas podem estar relacionados com cesárea ou, mais raramente, com miomectomias prévias. A presença de tecido endometrial na parede uterina, justaposta à zona juncional do endométrio, é denominada como adenomiose. Adenomioma compreende a presença de tecido endometrial no interior de um leiomioma.

## ■ ETIOLOGIA

Desde a descrição inicial da endometriose, no século XIX, ainda não foi possível identificar sua exata etiologia. Múltiplas teorias são utilizadas para a descrição dos eventos fisiopatológicos, mas nenhuma delas consegue explicar, por completo, todos os modos de manifestação da doença.

### ■ Metaplasia celômica

Desde 1898, quando foi descrita, vem sendo complementada por outros autores. Nos últimos 25 anos, Redwine tem defendido à exaustão a relação da “mulleriose” na etiologia da endometriose.<sup>5</sup> A teoria pressupõe que algum segmento do peritônio pélvico, na medida em que é derivado do mesotélio celômico, é capaz, sobre certas circunstâncias, de sofrer metaplasia ou reversão para o tecido mulleriano primitivo. Mulleriose refere-se a defeito de desenvolvimento na diferenciação ou na migração de qualquer componente celular no sistema de ductos paramesonéfricos (ductos de Muller), podendo ser endometrial, miometrial, tubário, cervical ou vaginal (fórnice posterior). Portanto, mulleriose é um braço da teoria da metaplasia celômica. Isso é resultado de uma forma embrionária de depósito ectópico de tecido, podendo ser endometriose, desde o nascimento, ou substrato de tecido indiferenciado (outros componentes mullerianos), o qual, mais tarde, sofre metaplasia em endometriose ou outro tecido mulleriano. A metaplasia fibromuscular caracteriza endometriose profunda.<sup>5,6</sup> Estudo demonstrou presença de endometriose em 11% de fetos humanos com 16 semanas,<sup>6</sup> resultado comparável ao de Redwine há 20 anos em natimortos,<sup>5</sup> e muito próximo ao estimado para a população feminina em idade reprodutiva.<sup>7</sup> Esta aparente complexa teoria tem sido deixada para um papel secundário em relação à superficial teoria do refluxo. Isso tem sido um grande equívoco com influência negativa no adequado entendimento da fisiopatologia da endometriose e no manejo das pacientes. Esse tipo de entendimento pode contribuir para as altas taxas de insucesso verificadas no tratamento.

### ■ Menstruação retrógrada

Teoria descrita por Sampson, em 1927,<sup>8</sup> foi a primeira e permanece como a mais popularmente aceita, mesmo sem nunca ter havido evidência científica de que as células endometriais originadas da cavidade uterina possam aderir e infiltrar o peritônio pélvico. Seus defensores alegam que o refluxo do sangue menstrual pelas



tubas uterinas seria fator determinante para o implante de células endometriais na cavidade abdominal. As obstruções ao fluxo menstrual, e o aumento do mesmo, podem ser fatores de risco para o desenvolvimento da endometriose, pois ocasionam maior refluxo menstrual. É possível que contrações uterinas irregulares facilitem o refluxo sanguíneo.<sup>9</sup> A menstruação retrógrada ocorre em 60% a 80% das mulheres, mas nem todas desenvolvem a doença sintomática. Células endometriais já foram descritas no líquido peritoneal de mulheres em diálise peritoneal no período menstrual.<sup>10</sup> Assim, a presença do refluxo menstrual, isoladamente, não seria capaz de resultar em endometriose. São necessários fatores adicionais, como a quantidade de sangue que alcança a cavidade pélvica e a capacidade do sistema imunológico de eliminar as células endometriais da pelve. Esta teoria não consegue explicar o desenvolvimento de endometriose extra-abdominal (torácica) ou na ausência de menstruação (agenesia uterina).

Teoria da indução

Semelhante à metaplasia celômica, propõe que alguns fatores biológicos e/ou hormonais induzem a diferenciação de células indiferenciadas em tecido endometrial.<sup>11</sup>

Disseminação linfática ou vascular

Algumas localidades incomuns de endometriose podem ser explicadas por esta teoria, como lesões extra-abdominais (tórax).

Alterações imunológicas

Como descrito anteriormente, após a presença de células endometriais no peritônio pélvico, é necessária “permissibilidade” imunológica para adesão, infiltração e proliferação celular. Já foi descrita menor atividade das células *natural-killer*, com citotoxicidade reduzida nas células endometriais ectópicas.<sup>12</sup> Há maior presença de leucócitos e macrófagos no líquido peritoneal, os quais determinam grande secreção de citocinas e fatores de crescimento. A secreção de citocinas (Tabela 19.1) advém das células inflamatórias e também do tecido endometrial ectópico, ocasionando proliferação dos implantes. Fatores de crescimento (fator de crescimento do endotélio vascular - VEGF) são responsáveis pelo desenvolvimento de capilares. A maior presença de leucócitos nos focos resulta em verdadeira reação inflamatória local.<sup>13</sup> Os linfócitos também estão aumentados no fluido peritoneal, e suas funções de citotoxicidade contra células endometriais estão comprometidas.<sup>14</sup>

TABELA 19.1 Algumas citocinas implicadas na fisiopatologia da endometriose

Interleucina-1β
Interleucina-6
Interleucina-8
Fator de Necrose Tumoral (TNF)
Proteína quimiotáctica de monócitos (MCP-1)
RANTES (quimiocinas reguladas sob ativação normalmente expressada e secretada por células T)



Provavelmente, as alterações imunológicas identificadas nas pacientes com endometriose contribuem para o entendimento da fisiopatologia da inflamação desencadeada por essas lesões e sua consequente manifestação clínica, que inclui dor, fibrose e aderência.

É possível que pacientes portadoras de endometriose estejam mais susceptíveis às doenças autoimunes. Pesquisa com pacientes da Associação Americana de Endometriose identificou maior frequência de doenças inflamatórias autoimunes, hipotireoidismo, fibromialgia, asma, entre outras.<sup>15</sup> Contudo, mais estudos são necessários para confirmar os achados.

## ■ EPIDEMIOLOGIA

A real prevalência da endometriose é de difícil precisão, pois algumas pacientes não apresentam queixas. Em pacientes que são submetidas à laqueadura tubária, a endometriose pode ser encontrada em cerca de 5% dos casos.<sup>16</sup> Nas pacientes com dor pélvica crônica, a endometriose pode ser responsável pelo sintoma em até 70% das vezes.<sup>17</sup> Em pacientes inférteis, encontramos endometriose em 25% a 50% dos casos.<sup>18</sup> Nas adolescentes que sofrem de dor pélvica crônica ou dismenorreia, a endometriose pode ser encontrada em até 50% das videolaparoscopias realizadas.<sup>19</sup>

Alguns fatores de risco são reconhecidos para endometriose. Há indícios de acometimento familiar. Estudo observacional encontrou risco relativo de 5,2 para irmãs e 1,56 para primas de portadoras de endometriose.<sup>20</sup> Alguns autores relatam acometimento familiar em 4% a 6% dos casos.<sup>21</sup> Em gêmeas monozigóticas, já foi descrita incidência de 75%.<sup>22</sup> O acometimento familiar pode ocorrer não só pelo caráter genético, mas também pelo mesmo estilo de vida.<sup>23</sup> Estudo de irmãs acometidas por endometriose identificou alteração de região do cromossomo 10q26 e menor participação do cromossomo 20p13.<sup>24</sup>

Estudos genéticos têm demonstrado diferenças entre o endométrio eutópico e o presente nos implantes de endometriose. Pesquisa comparando implantes ovarianos com o endométrio das mesmas pacientes identificou hiperexpressão de múltiplos genes, incluindo o PROK1 (*endocrine-gland-derived vascular endothelial growth factor*), CAV-1 (*caveolin-1*), NGF (*nerve growth factor*) e HSD17 $\beta$ -11 (*hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 11*) no tecido endometriótico. Dentre outros, o gen BOK (*BCL-2 related ovarian killer*) encontrava-se pouco expressado. O sistema matriz metaloproteinases (MMPs) também encontra-se alterado no endométrio e no tecido endometriótico. Esse sistema é importante para a adesão, a invasão e o desenvolvimento de implantes da doença.<sup>25</sup>

Recentemente, muitos estudos têm procurado entender a relação dos genes HOX com a endometriose. Esses genes, denominados 'Homeobox' (Hox/HOX), são fatores de transcrição e desempenham papel essencial no desenvolvimento do esqueleto axial, incluindo a espécie humana. Nos mamíferos, os genes Hoxa 9, Hoxa10, Hoxa11 e Hoxa 13 regulam a diferenciação dos ductos mullerianos (paramesonéfricos) na estrutura genital do adulto. A expressão do Hoxa9 é limitada a tuba de falópio; Hoxa10 é expresso no epitélio, estroma e músculo uterino; Hoxa11 é expresso nas glândulas cervicais e corpo uterino; e o Hoxa13 é fortemente expresso no epitélio vaginal. Principalmente, o Hoxa10/HOXA10 está diretamente envolvido na embriogênese uterina (epitélio, estroma e músculo) e na implantação do embrião. A expressão desse gen ocorre ciclicamente no endométrio em resposta aos hormônios esteroides, regulando a receptividade endometrial durante a janela da implantação. Considerando que a



maioria das lesões endometrióticas está localizada no trajeto correspondente às estruturas mullerianas durante a embriogênese, pode ser plausível relacionar desenvolvimento dos ductos mullerianos, endometriose e HOXA10. A expressão do HOXA10 tem sido demonstrada no peritônio humano, no ovário, na endometriose pulmonar<sup>26</sup> e na endometriose do retossigmoide.<sup>27</sup>

O estudo do endométrio de mulheres com e sem endometriose tem identificado múltiplas expressões gênicas. Há diferenciação na codificação da interleucina-15, glicodelina, aromatase, receptor de progesterona e fatores angiogênicos.<sup>28</sup> Muitos outros genes têm sido identificados e vinculados à doença. Ainda não há indicação prática para estudos genéticos em famílias com endometriose.

As obstruções ao fluxo menstrual constituem importante fator de risco para o desenvolvimento da endometriose. Elas podem ser congênitas ou adquiridas. Há maior refluxo sanguíneo para a cavidade pélvica, provável fator facilitador para o desenvolvimento da doença. Septos vaginais transversos, agenesias do colo uterino, hímen imperfurado, cornos uterinos rudimentares e não comunicantes são exemplos de causas congênitas. As estenoses do colo uterino após procedimentos cirúrgicos, como conizações e cauterizações, são causas adquiridas que podem obstruir o fluxo menstrual.

### IMPORTANTE

Todos os fatores que aumentam o volume ou a frequência menstrual são imputados como de risco para endometriose. A nuliparidade, ciclos menstruais encurtados, menarca precoce, menopausa tardia e menstruações excessivas são exemplos citados.<sup>29</sup>

Algumas pesquisas têm identificado fatores ambientais como possíveis colaboradores no desenvolvimento da condição patológica. Os compostos semelhantes à dioxina, subproduto de processos industriais incluindo reações com cloro e proveniente da incineração de lixo, são frequentemente relacionados. Os compostos possuem capacidade de ativação de receptores pertencentes à Superfamília de Receptores, que englobam os receptores hormonais, ocasionando a transcrição de múltiplos genes. Assim, os compostos semelhantes à dioxina poderiam estimular a endometriose devido à maior produção de interleucinas, de enzimas do citocromo P-450 (aromatase) e gerando maior remodelação tecidual. É possível uma ação conjunta com estrógenos na estimulação tecidual e no bloqueio do receptor da progesterona.<sup>30</sup> As bifenilas policloradas (PCBs) também são apontadas como produtos tóxicos de relevância. Apesar de ainda não estar definido seu real papel no desenvolvimento da endometriose, algumas hipóteses podem ser consideradas. Além da ação via receptor, já descrita para as dioxinas, é possível efeito ativador da MMP, mesmo na presença de progesterona, sabidamente um potente agente anti-inflamatório. As PCBs são encontradas em fluidos dielétricos de transformadores, capacitores e *coolers*.<sup>31</sup>

## FISIOPATOLOGIA

### Lesão endometriótica

Desde a menarca, a cada ciclo menstrual, o endométrio eutópico, sobre influência estrogênica, cresce e descama (camada funcional), sendo eliminado ao meio exterior



pelas vias genitais inferiores, o que caracteriza a menstruação. O canal endocervical, a cavidade vaginal e a genitália externa são revestidos por tecido epitelial glandular, pavimentoso e queratinizado respectivamente, conferindo hipotética proteção ao contato com as inúmeras substâncias de caráter inflamatório contidas no fluido menstrual. Os estrógenos também estimulam o endométrio ectópico (endometriose), que cresce e descama a cada ciclo, porém a característica tecidual do peritônio parietal ou visceral não confere proteção. Sendo assim, há início de um processo de agressão tecidual inflamatória com imediata e progressiva resposta à inflamação caracterizada na forma de lise tecidual, produção de mediadores inflamatórios que promovem aumento da permeabilidade capilar e quimiotaxia, produzindo mais mediadores químicos, além dos contidos no fluido descamado pelo endométrio ectópico. A resposta é caracterizada por exsudação, neovascularização, fibrose e retração (nódulo, aderência, distorções anatômicas) e, talvez, em situações próprias, o surgimento de fenômenos metaplásicos (metaplasia muscular). Essas alterações, localizadas no endométrio ectópico, originam as mais diferentes formas de apresentações das lesões endometrióticas, seja na forma superficial ou infiltrativa (profunda). O conceito de endometriose microscópica (“invisível”) não encontra qualquer evidência científica e, portanto, não deve ser usada como base para qualquer tipo de terapêutica.<sup>32</sup>

### ■ Dor e disfunção de órgão afetado

As dores somáticas ou viscerais, juntamente com a infertilidade, constituem as principais indicações para o tratamento da endometriose. A dor é causada pela estimulação nas terminações nervosas por algumas das substâncias liberadas durante o processo inflamatório e pode ser exacerbada por um estímulo não doloroso.

Diferente da dor, a hiperalgesia (aumento da sensibilidade dolorosa), que é bem conhecida mas raramente descrita pelos clínicos que lidam com endometriose, é fenômeno de intensa dor quando um estímulo, normalmente não doloroso, é aplicado. Alguns exemplos são clássicos: dispareunia de profundidade, dor à defecação, dor intensa durante o toque vaginal, quando comprimimos a lesão de endometriose profunda.

Os sintomas dolorosos têm forte correlação com a localização da lesão.<sup>27</sup> Quanto maior a quantidade de terminações nervosas na região, maior será a probabilidade de sintomas dolorosos. A porção posterior do anel pericervical (região retrocervical, ligamento uterossacro e fundo de saco de Douglas) está em íntimo contato com o plexo hipogástrico inferior, por onde transita a maioria dos estímulos aferentes nervosos (esteroceptivos e propioceptivos) do sistema nervoso somático.

### ■ Infertilidade

Embora haja correlação entre quantidade, tipo e localização da lesão endométrio-tica com os sintomas dolorosos encontrados<sup>27</sup>, na infertilidade não está bem clara a associação das formas clínicas da doença. O conceito atual é que a infertilidade na endometriose é multifatorial, com muitas formas possíveis de interferência na reprodução.<sup>33</sup>

Na cavidade pélvica, há mudanças inflamatórias no fluido peritoneal, decorrentes da proliferação de macrófagos e disfunção dos fagócitos, bem como da liberação de fatores proinflamatórios e angiogênicos que podem afetar a interação do espermatozoide com o oócito.



No útero, ocorre ativação no fator 1 da esteroidogênese e na aromatase, aumentando a resistência à progesterona e promovendo mudanças diretas sobre o endométrio, interferindo na nidada.

Os ovários podem ter a reserva tecidual reduzida pelo endometrioma ou por cirurgias, além da função ovulatória alterada.

A tuba pode sofrer distorções anatômicas, obstrução, dilatação com acúmulo de secreção (hidro ou hematossalpinge), interferindo negativamente não somente nas taxas de gestação espontânea, mas também nos procedimentos de reprodução assistida.

## TIPOS DE ENDOMETRIOSE

Podemos dividir em 3 tipos a doença endometriótica:

- **Endometriose superficial:** tem um papel duvidoso na infertilidade, restando apenas uma influência nos sintomas dolorosos.
- **Endometriose profunda:** é arbitrariamente definida como a infiltração do peritônio maior do que 5 mm. Didaticamente esta definição põe em evidência a infiltração do espaço retroperitoneal, que pode variar desde a camada subperitoneal até os planos mais profundos da pelve feminina (assoalho pélvico, raízes sacrais). Essas lesões estão frequentemente associadas a infertilidade, maior intensidade da dor, distorções anatômicas e disfunção do órgão ou estrutura acometida.
- **Endometriose ovariana:** pode acometer a superfície da gônada ou, na sua forma profunda, formar pseudocistos a partir da invaginação do epitélio celômico ovariano, denominados de endometriomas ou popularmente conhecidos como cistos “chocolate”.

## CLASSIFICAÇÃO

Várias classificações foram propostas até hoje, porém nenhuma preenche necessidades vinculadas ao prognóstico de melhora da dor ou de resolução da infertilidade. A forma de avaliação mais utilizada considera a classificação da ASMR (Figura 19.1) que permite avaliação tridimensional das lesões e diferenciação entre lesões superficiais e profundas. A classificação é feita mediante estádios da doença: estágio I (mínima), estágio II (leve), estágio III (moderada) e estágio IV (grave). As lesões também devem ser descritas como brancas, vermelhas ou pretas.<sup>34</sup>

Outra forma utilizada para a classificação da doença subdivide os achados morfológicos em endometriose peritoneal superficial (Figura 19.2), endometriose ovariana (endometrioma) e endometriose infiltrativa profunda.<sup>35</sup> (Figuras 19.3 e 19.4).

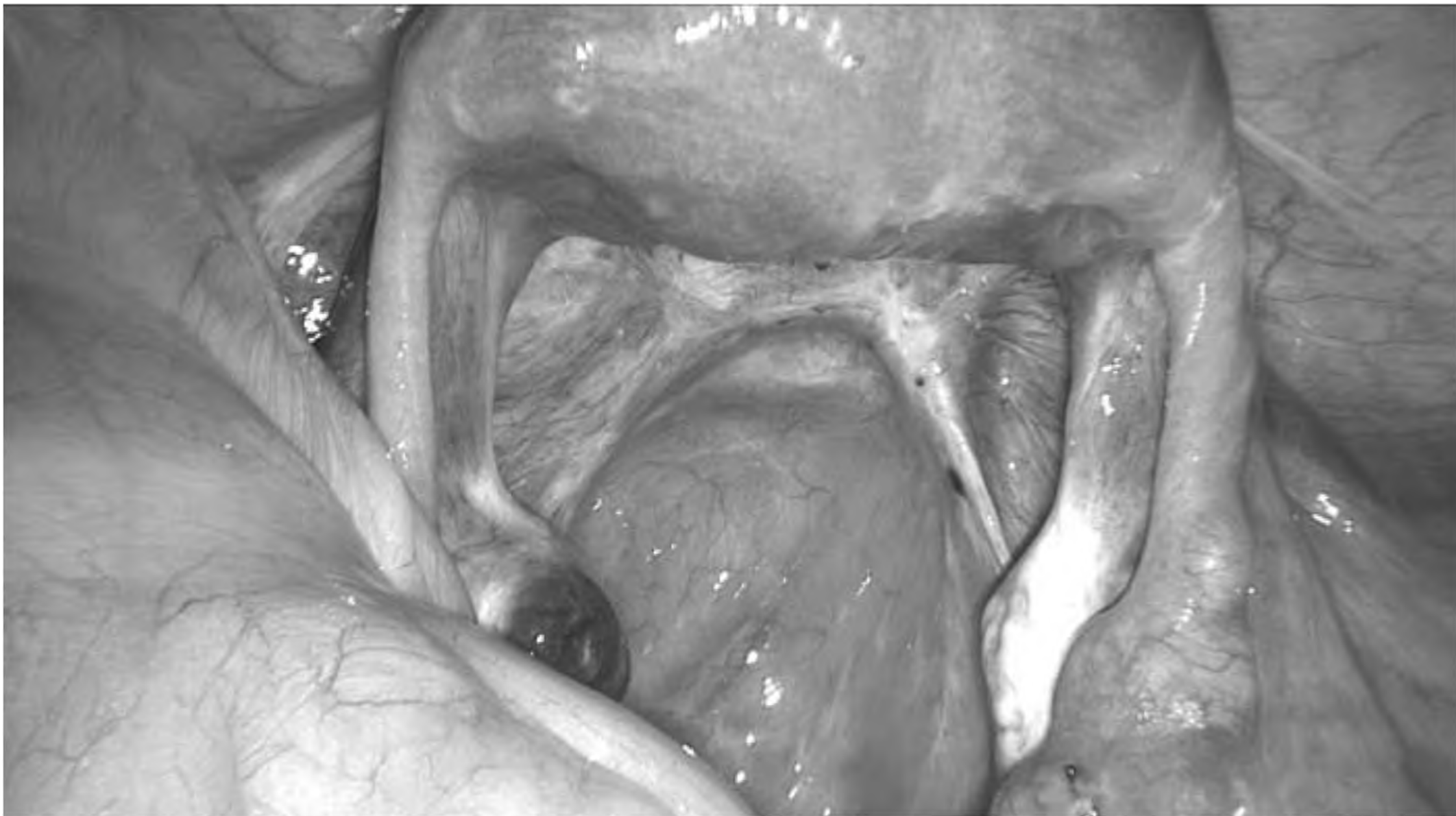
### IMPORTANTE

Endometriose profunda é definida como a infiltração dos implantes de endometriose além de 5 mm da superfície peritoneal, com fibrose e hiperplasia muscular.<sup>36</sup>









**FIGURA 19.3** Endometriose ligamento uterossacro.



**FIGURA 19.4** Pelve congelada por endometriose.

*Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido*

## ■ DIAGNÓSTICO

Deve-se manter alto grau de suspeição da doença, pois há um longo intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Um estudo nacional identificou tempo médio de 7 anos para o diagnóstico. Quanto mais jovem a paciente no início dos sintomas, maior o tempo para o diagnóstico.<sup>37</sup>

São características da endometriose manifestações cíclicas dolorosas ou disfunção do órgão acometido no período pré e menstrual e, em menor intensidade e duração, no período ovulatório (em decorrência do hiperestrogenismo do pico ovulatório). A dor, em diferentes formas e intensidade, mas principalmente no hipogástrico, é o sintoma preponderante na endometriose. Dor no hipogástrico, repentina, tipo pontada, de caráter paralisante, de curta duração e que cede espontaneamente, é extremamente



comum. As pacientes podem queixar-se de dismenorreia progressiva ou não, dor pélvica crônica que se intensifica nos períodos pré- e menstrual, lombalgia cíclica, constipação crônica, aumento do número de evacuações e não diarreia (fezes líquidas), distensão abdominal, sangramento uterino anormal (escape pré e pós-menstrual), dispareunia de profundidade, movimento peristálticos dolorosos, disquezia (cólica que alivia com a evacuação ou eliminação de gases, proctalgia, tenesmo com ou sem muco, reflexo gastrocólico doloroso) e alterações cíclicas da micção (disúria, polaciúria, dor ao final da micção, dor vesical com a bexiga cheia, nictúria). Frequentemente citada, mas extremamente rara, é a hematúria cíclica manifestada em alguns casos de invasão da mucosa vesical. Já o sangramento retal cíclico (menstrual) aparece em menos de 5% das lesões infiltrativas do retossigmoide, mas, quando presente, é praticamente sinal de certeza de infiltração da camada mucosa. Dependendo do local acometido, podemos ter sintomatologia rara, manifestada geralmente no período menstrual, como por exemplos: endometriose na pleura pode apresentar-se como pneumotórax catamenial, derrame pleural hemorrágico, dor torácica tipo pleurítica, atrito pleural; endometriose brônquica como hemoptise; na cicatriz umbilical como sangramento, dor, intumescimento, secreção; no diafragma como dor torácica e em ombro, algumas vezes com irradiação para o braço direito e pescoço, dificuldade para respirar devido à dor, muitas vezes só conseguindo dormir na posição sentada; no assoalho pélvico como dor na nádega, dor e pressão no períneo, dificultando permanecer sentada por longos períodos; no plexo lombossacro como cialgia cíclica. Apesar da enorme gama de manifestações, algumas pacientes podem ter sintomatologia discreta. Muitas mulheres com endometriose podem adaptar-se a uma determinada situação dolorosa ou incômoda que elas comumente interpretam como normal. As classificações existentes não conseguem proporcionar vínculo entre o grau da doença e a intensidade da dor. Assim, é possível uma paciente com endometriose leve apresentar sintomatologia algica exuberante.

Acometimento extrínseco ou intrínseco do ureter pode levar a hidroureteronefrose com perda da função renal. Estes casos são diferentes da obstrução aguda do ureter por cálculo que se manifesta com dor. Na obstrução por endometriose, a falência renal é silenciosa e, muitas vezes, diagnosticada como achado de exame e tardiamente.

Quadros agudos podem ocorrer em virtude de endometriose. Os casos mais relatados ocorrem devido a rotura de endometrioma, apendicite, obstrução intestinal e dor crônica agudizada. Na análise de casos de endometriose aguda, em atendimentos emergenciais realizados por cirurgias gerais, as condições mais encontradas foram: nodulações em incisões cirúrgicas à Pfannestiel, nodulações no canal inguinal e cicatriz umbilical, hematoquezia, dor abdominal recorrente, tumorações anexiais e peritonite.<sup>38</sup>

A infertilidade é outro quadro frequente na endometriose. Como já mencionado, o mecanismo exato de causa e efeito ainda é controverso. Hipóteses como as distorções anatômicas do trato genital, alterações no fluido peritoneal, na receptividade endometrial, na implantação embrionária e alterações endócrinas e ovulatórias são frequentemente citadas.<sup>39</sup>

Repercussões psíquicas podem ser encontradas nestas pacientes. Um estudo brasileiro comparou a frequência de depressão em pacientes com diagnóstico cirúrgico de endometriose. Comparando 2 grupos, um com pacientes portadoras de dor pélvica e



outro sem o sintoma, no grupo com dor a depressão apresentou frequência de 86% contra 36% no grupo sem dor.<sup>40</sup>

Na dependência da localização e do grau de acometimento dos órgãos pélvicos, pode-se encontrar grande variabilidade no exame físico. Durante o exame especular, é importante a minuciosa inspeção da mucosa do fórnice vaginal posterior. Se houver lesão no espaço retovaginal, a parede do reto extraperitoneal e a vaginal poderão ser infiltradas, causando retrações, distorções, lesões avermelhadas ou mesmo azuladas quando a mucosa estiver infiltrada (cisto endometriótico). Ao toque vaginal, pode-se encontrar dor à palpação das regiões anexiais e à mobilização uterina. O útero pode estar fixo, tanto na posição retrovertida como em anteversoflexão. Nodulações extremamente dolorosas podem ser palpáveis na região retrocervical, ligamento uterossacro e espaço retovaginal. Ainda no exame digital, através do fórnice vaginal posterior, ao acessar a parede pélvica lateral, podem-se identificar traves fibróticas ou nodulações extremamente dolorosas na região do assoalho pélvico (músculo coccígeo) ou do plexo lombossacral. Tumorações anexiais fixas podem ser palpáveis na presença de endometriomas ovarianos.

### IMPORTANTE

Para muitos profissionais o toque retal é importante, pois permite boa avaliação da região retovaginal, parede do reto baixo, região retrocervical e dos ligamentos uterossacos.

### Exames complementares

O diagnóstico por imagem tem apresentado grande evolução na última década. Mesmo assim, a endometriose superficial permanece como um grande desafio para os exames de imagem, que não conseguem uma avaliação eficiente desta modalidade da doença.

Já com relação à endometriose profunda, a USTV, principalmente com preparo intestinal e complementada com a transabdominal, a RM da pelve e a ecocolonosopia têm promovido verdadeira revolução no diagnóstico, no mapeamento das lesões e no planejamento terapêutico, principalmente o cirúrgico. No acometimento do retossigmoide, os exames complementares, idealmente, deveriam avaliar o tamanho da lesão, as camadas e a circunferência intestinal comprometidas, bem como a distância da borda anal.

### IMPORTANTE

- **USTV:** é um bom exame para a detecção de endometriomas ovarianos, com excelente especificidade e sensibilidade.<sup>41</sup> Possui limitações na avaliação da endometriose superficial e de aderências pélvicas. Na avaliação da endometriose profunda, quando realizada por profissional capacitado, vem sendo indicada como primeiro exame.<sup>42</sup> É possível o estudo de lesões de retossigmoide com esta técnica, mesmo sem preparo intestinal. Para avaliação da distância da borda anal, dado pré-operatório relevante, o preparo intestinal parece ser de ajuda. Na endometriose urinária, consegue avaliar o acometimento vesical e as dilatações ureterais.
- **Ultrassonografia abdominal:** em conjunto com a USTV, permite avaliação da fossa ilíaca direita (ileoterminal e apêndice). Também consegue avaliar a presença de dilatação das vias urinárias superiores.



- **Ecoendoscopia retal:** pode ser utilizado como complemento na detecção de lesões de retossigmoide, com detalhamento das camadas acometidas e a distância da borda anal. Não é superior à USTV.<sup>43</sup>
- **RM:** excelente exame para avaliar endometriose ovariana e, com médicos experientes, permite adequada avaliação da endometriose profunda, muito próxima ao ultrassom, determinando ótima correlação com os achados laparoscópicos.<sup>2</sup> Proporciona melhor avaliação da endometriose profunda, atingindo assoalho pélvico e plexo lombossacro.
- **Enema baritado e colonoscopia:** ambos podem avaliar a mucosa intestinal, porém o acometimento desta camada é incomum. Sinais indiretos podem ser identificados, como a estenose. Devido às suas limitações, devem ser substituídos pela US ou RM.
- **Videolaparoscopia:** historicamente é considerada a técnica preferencial para o diagnóstico, associada ao estudo histológico das lesões retiradas. Há grande variabilidade de apresentação das lesões, que podem ser vermelhas, amarronzadas, pretas, esbranquiçadas, em forma de vesículas, falhas peritoniais, dentre outras. Os endometriomas, também chamados de cistos de chocolate, contêm líquido marrom e, em geral, podem estar aderidos ao ligamento largo. A multiplicidade de lesões faz com que a experiência do examinador seja fundamental ao diagnóstico. Algumas pesquisas demonstram que o estudo histológico das lesões deve ser realizado quando há dúvidas no diagnóstico mediante a avaliação visual.<sup>44</sup> Porém, cerca de 30% das lesões retiradas não possuem diagnóstico histológico confirmado. As lesões retrovaginais podem não ser visualizadas, pois, em algumas situações, existem aderências no fundo de saco ou a lesão pode ser infraperitoneal. Com a melhoria da avaliação pré-operatória, o papel da laparoscopia diagnóstica ficou reduzido. Tem maior aplicação nos casos de suspeita de lesões superficiais em pacientes com infertilidade.
- **Marcadores séricos:** o Ca-125 é o único marcador bioquímico utilizado na prática para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de pacientes após a ressecção cirúrgica da endometriose. Considera-se elevado um valor superior a 35 UI/mL. A elevação de seus níveis é mais encontrada na endometriose moderada e grave. Apresenta limitações no seu uso clínico, pois outras lesões ginecológicas podem ocasionar seu aumento, como miomas uterinos, doença inflamatória pélvica, carcinoma ovariano, entre outras. Além disso, mesmo em casos graves de endometriose, pode ter seu valor normal. Pode ser utilizado em pacientes no pré-operatório, em que valores elevados (> 65 UI/mL) podem estar correlacionados com maior frequência de aderências graves e maior risco de lesões intestinais.<sup>45</sup>

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como a endometriose apresenta múltiplas formas de apresentação, a lista de doenças englobadas no diagnóstico diferencial é extensa, incluindo, entre outros:

- Doença inflamatória pélvica.
- Cisto ovariano hemorrágico.
- Torção ovariana.
- Dismenorreia primária.
- Mioma degenerado.
- Síndrome da bexiga dolorosa.
- Infecção urinária.
- Doença inflamatória intestinal.



- Síndrome do cólon irritável.
- Diverticulite.
- Carcinoma vesical.
- Carcinoma intestinal.
- Carcinoma ovariano.
- Tumores apendiculares.

## ■ TRATAMENTO

A endometriose é doença benigna, de alta prevalência, que não põe em risco a vida da paciente, salvo raríssimas exceções, como obstrução bilateral do ureter ou obstrução e perfurações intestinais. Entretanto, ela frequentemente limita a qualidade de vida, devido aos mais variados tipos de distúrbios dolorosos, além de ser uma das mais frequentes causas de infertilidade.

### ■ IMPORTANTE

Costumamos tratar essas pacientes nas seguintes situações:

- Dor ou a disfunção do órgão acometido.
- Causando infertilidade.
- Prevenindo complicações futuras em casos selecionados.

O tratamento definitivo para a endometriose é simples: erradicação cirúrgica das lesões. O sucesso do tratamento cirúrgico é mais bem avaliado pela determinação da quantidade de doença, se alguma permanece após a intervenção operatória.<sup>46</sup>

O tratamento com medicamentos possibilita tratar apenas os sintomas. Não há medicamento que atue na eliminação da lesão endometriótica. Eles agem promovendo atrofia endometrial, p. ex.: análogo do GnRH, ou progestógenos, ou levando a uma decidualização endometrial e atrofia (contraceptivos hormonais). A ação destes medicamentos ocorre tanto no endométrio tópico (cavidade uterina), como no ectópico (lesão endometriótica), apresentando praticamente as mesmas reações ou resposta. Após interromper a medicação, ambos os endométrios voltam a sofrer a ação do estrógeno endógeno (ovariano) e tendem a ter as mesmas respostas da fase pré-medicação (sintomas “de novo”).

### ■ Conduta expectante

Pode ser considerado nas pacientes assintomáticas, com sintomas mínimos sem impacto na qualidade de vida, e na perimenopausa. Após a menopausa, a instalação do hipoes-trogenismo ocasiona regressão expressiva dos focos da doença. Estas pacientes devem ser frequentemente avaliadas, pois é possível em 10% das vezes uma atividade da aromatase, estimulando assim o endométrio ectópico e podendo manter os sintomas dolorosos. Felizmente na prática clínica, menos de 10% das pacientes que adentram ao climatério terão dor ou sintomatologia da endometriose relacionada à atividade da aromatase. No entanto, qualquer mulher, em qualquer fase do climatério, que apresente endométrio ectópico (endometriose), particularmente as que apresentavam sintomas no menacme, podem tornar-se novamente sintomáticas durante a reposição hormonal.



## ■ **Tratamento clínico**

Pacientes com dor ou disfunção de órgãos decorrentes da endometriose, podem receber medicação que poderá aliviá-la dos sintomas, mas jamais tratará a doença definitivamente, pois as medicações impedem, na maioria das vezes a descamação do endométrio ectópico, evitando, assim, a agudização do processo inflamatório desencadeado durante o período menstrual. Quanto mais infiltrativa a lesão e mais extensa a doença, menor será a probabilidade de resposta positiva ao controle dos sintomas. Este tipo de tratamento não deve ser realizado em pacientes com estenose intestinal significativa (raro) ou ureteral, tumor anexial suspeito ou que apresente aumento progressivo das lesões na vigência da medicação. Nas pacientes inférteis, o tratamento clínico não demonstra benefício em relação às taxas de gravidez e atrasa o surgimento da mesma.<sup>47</sup> Várias são as opções medicamentosas na tentativa de reduzir ou controlar a dor e em raras situações suprimir o crescimento endometrial ectópico:

- Contraceptivos orais:** constituem a melhor opção de tratamento a longo prazo, pois podem ser utilizados, se forem ausentes as contraindicações, até a menopausa e com custo reduzido. Em geral, são utilizados os contraceptivos combinados, com estrógeno e progestógeno. Apresentam a capacidade de provocar a decidualização e posterior atrofia dos focos endometriais ectópicos, além do bloqueio das gonadotrofinas. Ainda não há consenso sobre o melhor regime de administração dos contraceptivos combinados, se cíclico ou contínuo. Na opção do esquema cíclico e com a ausência de melhora sintomática da paciente, pode-se alterar a terapia para o esquema estendido (contínuo). Outras vias de administração dos contraceptivos podem ser utilizadas (vaginal, transdérmica), mas ainda não há número suficiente de pesquisas com estes preparados. Recentemente, um novo progestógeno utilizado em pílula combinada, o Dienogeste, foi introduzido no Brasil. Em outros países, seu uso isolado vem apresentando boa eficácia no tratamento da endometriose, com controle sintomático semelhante aos análogos do GnRH.<sup>48</sup> Em breve, é possível esta apresentação em nosso país.
- Progestógenos:** possuem capacidade de decidualização dos focos endometrióticos. Outro mecanismo de ação seria a supressão das MMP, com bloqueio do crescimento dos focos.<sup>49</sup> Os progestógenos, de modo geral, conseguem alívio sintomático na maioria das pacientes. Os contraceptivos progestacionais também podem ser utilizados para este fim. O acetato de medroxiprogesterona 150 mg injetável é opção interessante pela fácil posologia trimestral. O implante subdérmico pode ser utilizado por até 3 anos. Os progestógenos orais como gestrinona, megestrol, noretisterona e medroxiprogesterona podem ser utilizados para o controle da dor. Os principais efeitos colaterais são sangramento uterino irregular, ganho ponderal e alterações do humor. O endoceptivo liberador de um progestógeno, o levonorgestrel (SIU-LNG) é uma opção interessante nas pacientes sintomáticas, pois é permitido seu uso por até cinco anos. Alguns estudos demonstram que o SIU-LNG é capaz de reduzir a dismenorreia e a dor pélvica crônica. A recorrência dos sintomas também é reduzida com o uso do SIU-LNG após cirurgia para endometriose.<sup>50,51</sup> Os estudos com progestógenos orais são realizados por 6 a 12 meses, mas seu uso a longo prazo é possível. Há discreta redução da massa óssea com doses altas de medroxiprogesterona injetável e redução do HDL com uso da noretisterona. A monitorização óssea é controversa. O perfil lipídico deve ser controlado com uso de noretisterona a longo prazo.



- **Análogos do GnRH:** os análogos agonistas do GnRH bloqueiam as gonadotrofinas hipofisárias, impedindo a síntese de estrógenos ovarianos. Esta classe de medicamentos se mostra eficaz no controle da endometriose, como os progestógenos. Em geral, são utilizados por 3 a 6 meses. Seu uso prolongado pode ocasionar redução da massa óssea. Outros efeitos colaterais são os fogachos, ressecamento genital, alterações de humor, diminuição da libido, todos vinculados ao hipoestrogenismo. A adição de medicamento para controle destes sintomas (*add-back therapy*) pode ser empregada. Os mais comumente utilizados são os preparados estroprogestínicos utilizados para tratamento da menopausa, a tibolona, noretisterona e os contraceptivos orais. Os análogos são utilizados pelas vias intramuscular, subcutânea e nasal. O *spray* nasal é utilizado diariamente e as outras vias são utilizadas mensalmente ou a cada três meses.
- **Inibidores da aromatase:** a aromatase é a enzima capaz de converter os andrógenos em estrógenos. Nos focos de endometriose, há maior expressão e atividade desta enzima. Esta classe de medicamentos pode bloquear a produção estrogênica no endométrio ectópico, no ovário e no tecido adiposo periférico.<sup>52</sup> Ainda não são aprovados para o tratamento da dor em pacientes com endometriose. Os mais utilizados são o Anastrozol e o Letrozol. Uma revisão sistemática demonstrou que os inibidores da aromatase utilizados em conjunto com outras medicações reduzem significativamente a dor das pacientes.<sup>53</sup> Em pacientes na pré-menopausa, o uso prolongado destes medicamentos pode ocasionar elevação do hormônio folículo-estimulante e desenvolvimento de múltiplos cistos ovarianos. É interessante a prescrição de medicamento para controle destes eventos, como os contraceptivos ou análogos do GnRH.
- **Danazol:** esteroide sintético derivado da 17-alfa-etiniltestosterona capaz de ocasionar ambiente androgênico e hipoestrogênico. Possui ação antigonadotrópica. É usado na dose de 200 a 800 mg/dia por 3 a 6 meses. Permite melhora sintomática efetiva quando comparado a placebo.<sup>54</sup> Impõe-se o controle dos paraefeitos androgênicos, como a atrofia mamária, acne, mudança no perfil lipídico, dentre outros.
- **Anti-inflamatórios não hormonais:** devido ao papel das prostaglandinas na fisiopatologia da endometriose, o uso dos anti-inflamatórios parece racional. Não há estudos demonstrando efetividade no controle da dor causada por endometriose. Devido aos achados positivos na dismenorreia, é possível seu uso nestas pacientes.

O tratamento clínico no pós-operatório é frequentemente utilizado, seja na cirurgia conservadora ou radical. Apesar de haver melhora nas taxas de recorrência, não se provou benefício na recidiva da dor ou nas taxas de gestação.<sup>55</sup> Terapia hormonal do climatério pode ser necessária nas pacientes submetidas à ooforectomia bilateral, mormente naquelas na pré-menopausa. Normalmente, pacientes submetidas à histerectomia devem realizar terapia apenas com estrógeno. Há relatos de pacientes com endometriose severa, submetidas à exérese uterina e dos seus anexos, que apresentaram recidivas após terapia estrogênica. A possibilidade de malignização de focos, apesar de rara, é possível com o uso isolado do estrógeno. Assim, alguns autores consideram que nas pacientes submetidas a tratamento radical por doença grave, a melhor conduta seria terapia de reposição hormonal combinada, ou seja, estrógeno associado a progestógeno.



## ■ **Tratamento cirúrgico**

A cirurgia laparoscópica tornou-se o padrão ouro no tratamento cirúrgico da endometriose em praticamente todos os grandes centros de referência nacional e mundial, devido as suas conhecidas e consagradas vantagens sobre a laparotomia. Os princípios da cirurgia da endometriose são: 1- Excisão de todas as lesões visíveis; 2- Cirurgia mediante técnica sítio específico, ou seja: a técnica será específica para cada região ou órgão atingido, por exemplo: endometrioma de ovário, endometriose de retossigmoide ou endometriose de bexiga, etc.; 3- Restauração da anatomia pélvica; 4- Preservação e reestabelecimento da fertilidade, se houver desejo reprodutivo; 5- Profilaxia de aderências; 6- Preservação e reestabelecimento da função dos órgão pélvicos; 7- Utilização de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas. A cirurgia conservadora engloba a manutenção uterina e a maior quantidade de tecido ovariano possível.

A endometriose profunda deve ser excisada e não cauterizada (Figuras 19.5 a 19.12). A cauterização constitui uma das causas de maior fracasso neste tipo de intervenção, levando à persistência da lesão, frequente e erroneamente confundida como recidiva. A cauterização age na superfície da lesão e não na parte infiltrativa, como em um “iceberg”, estando a maior parte da lesão localizada ou “submersa”, infiltrando o retroperitônio. Talvez, na lesão isolada e superficial a fulguração, vaporização ou cauterização possa eliminar o tecido endometrial ectópico. Frequentemente, a doença endometriótica leva a formação de extensas e firmes aderências, principalmente dos órgãos pélvicos. São aderências inflamatórias e, portanto, a simples lise não traz nenhum benefício, já que as aderências serão refeitas, pois a lesão continua e com um agravante, a formação de fibrose, criando assim um novo fator de dor e dificuldade cirúrgica em um novo procedimento.

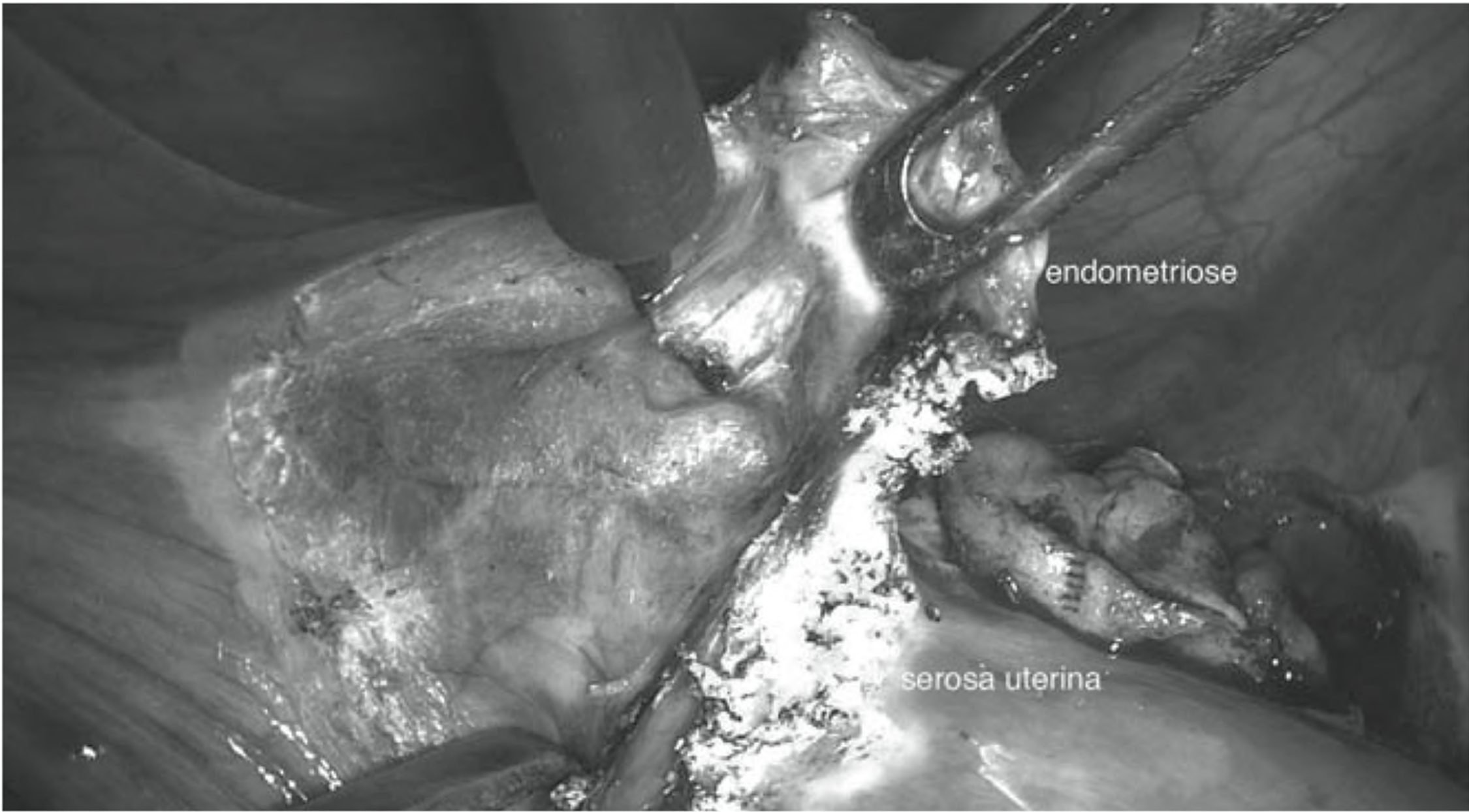
Mesmo em ressecções radicais envolvendo intestino, bexiga ou obliteração no fundo de saco, a fertilidade pode ser restabelecida em 40% a 60% das pacientes, se uma das tubas estiver preservada, bem como a função ovariana.<sup>56</sup>



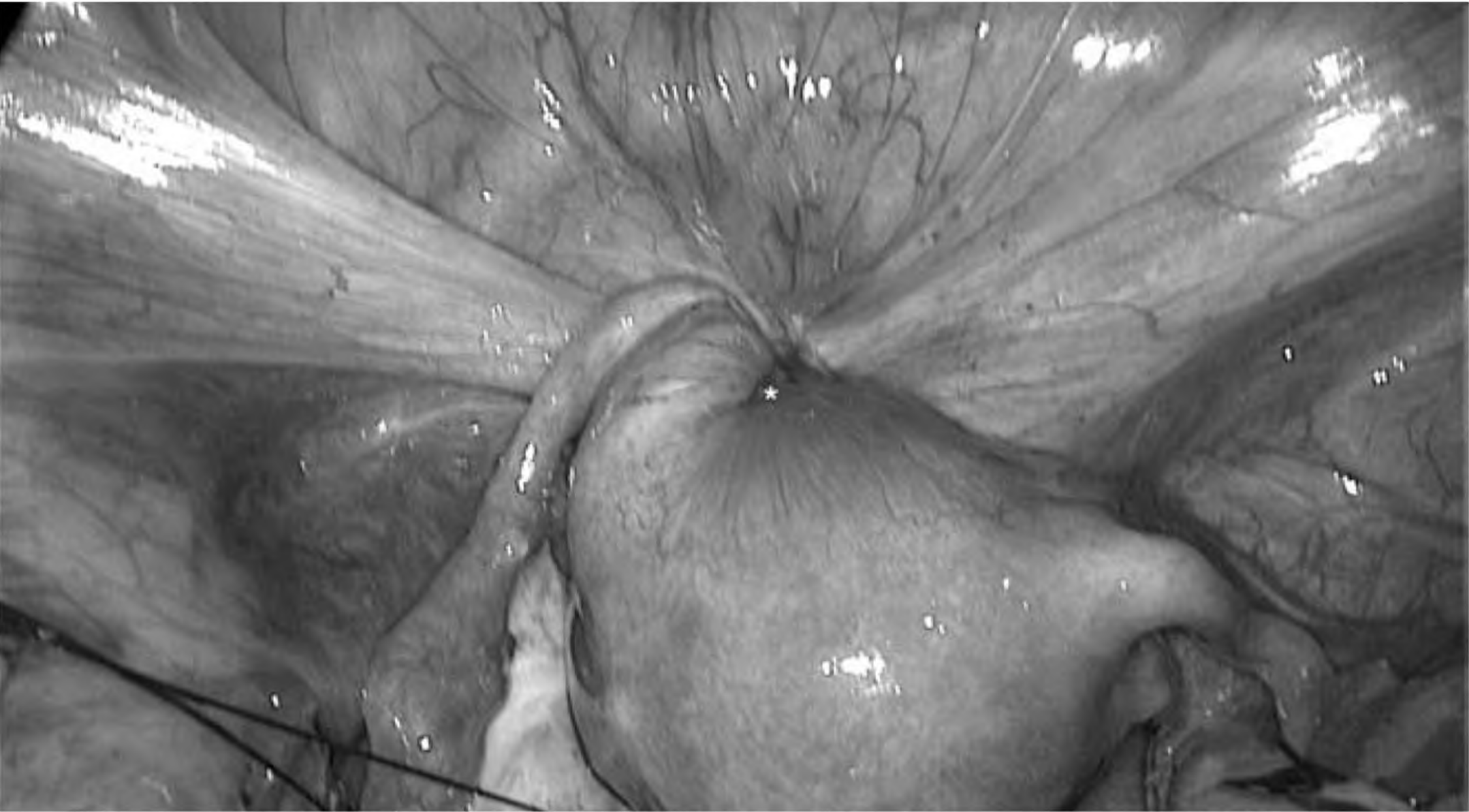
Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido

**FIGURA 19.5** Endometriose no peritônio vesicouterino.

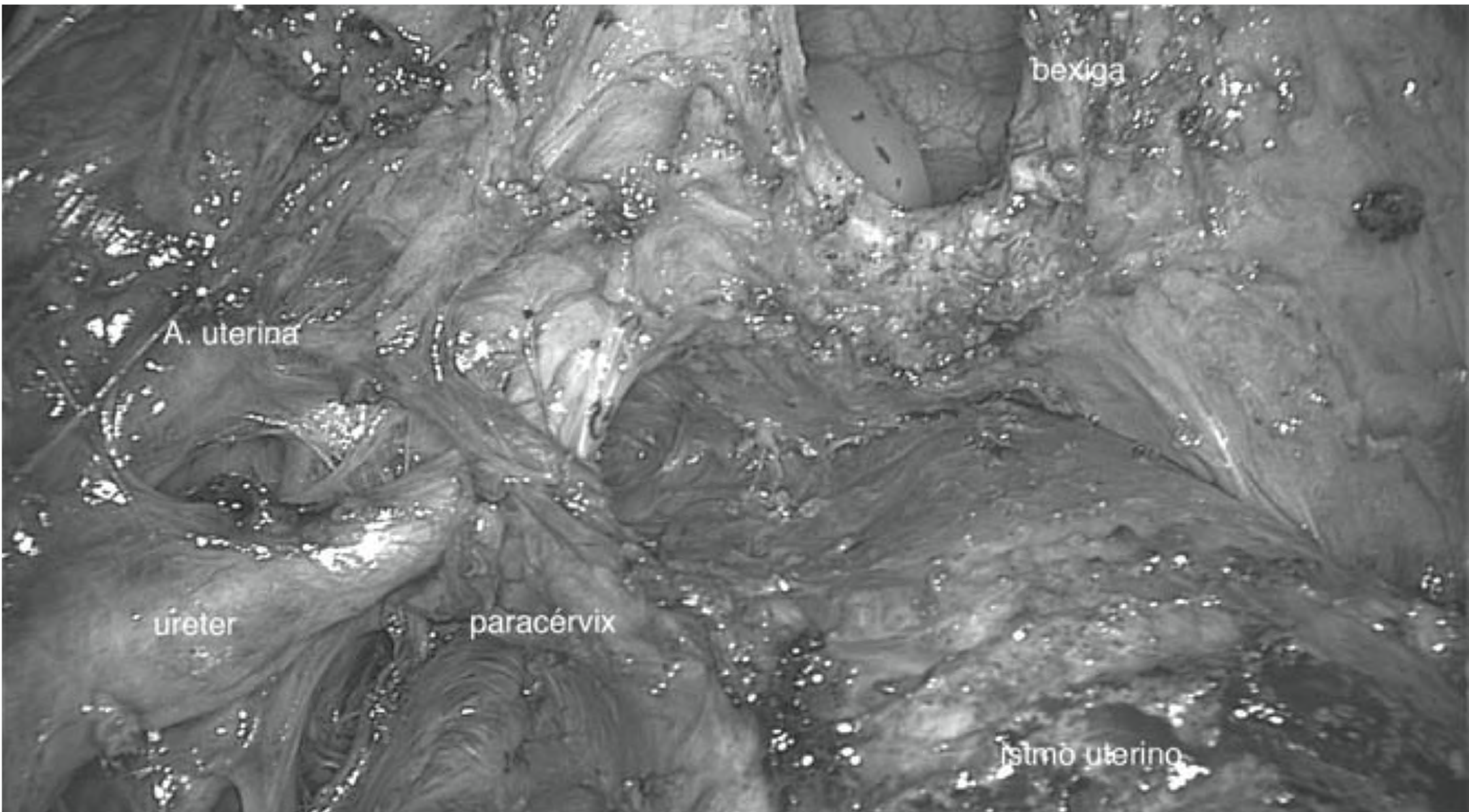




**FIGURA 19.6** Endometriose no peritônio vesicouterino: ressecção.



**FIGURA 19.7** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior.



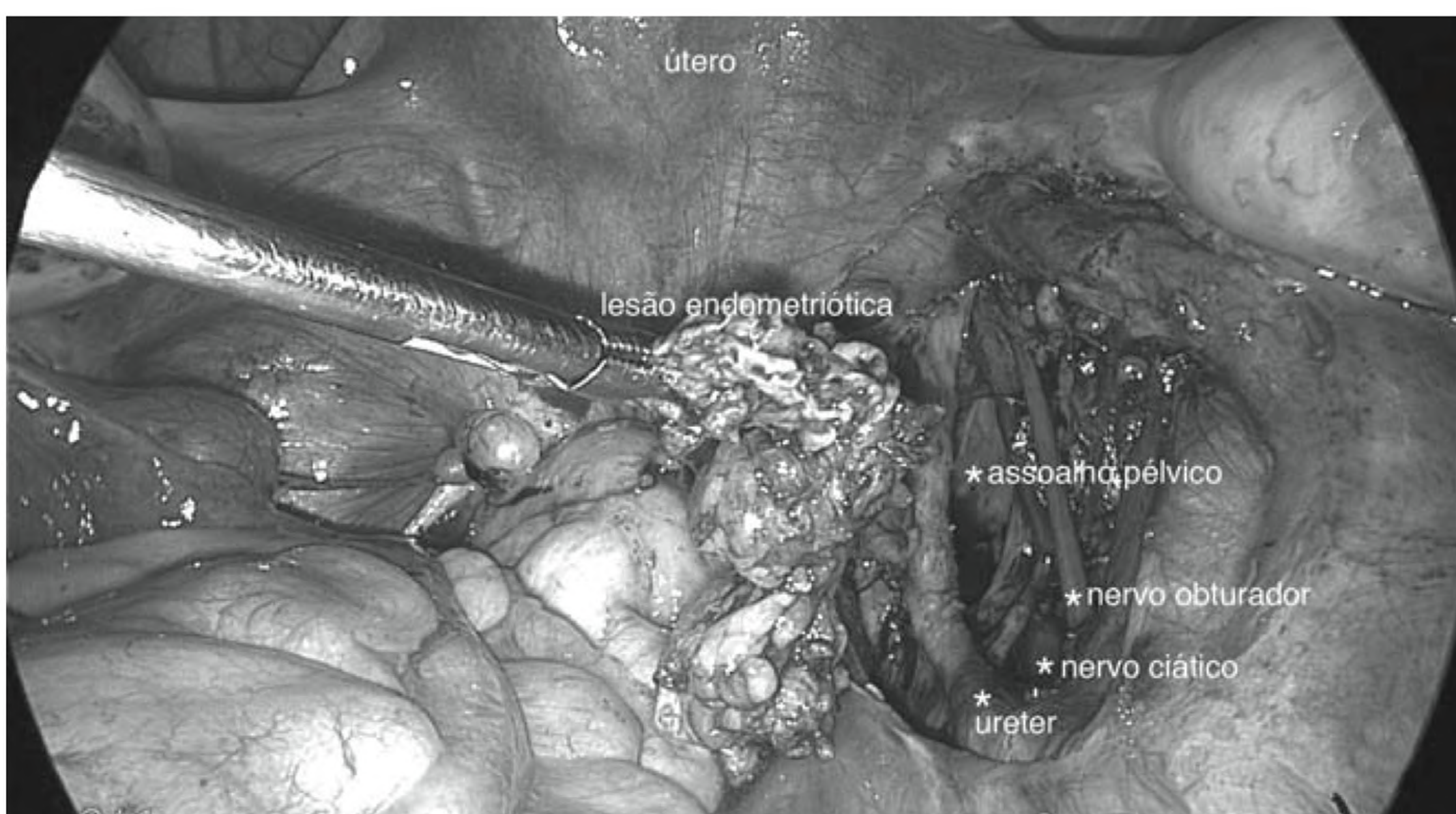
**FIGURA 19.8** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior: ressecção.

Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido

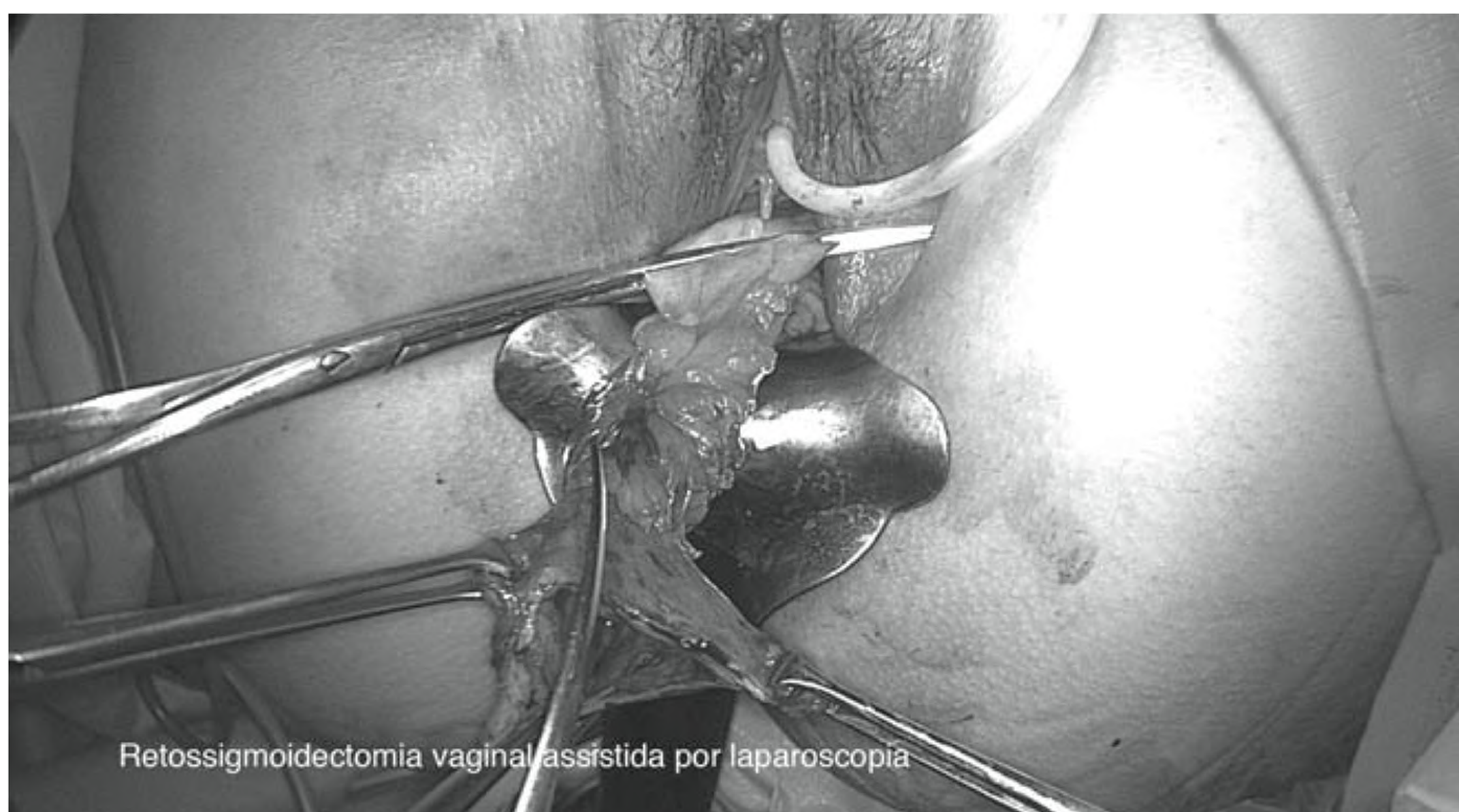




**FIGURA 19.9** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior: resultado final.



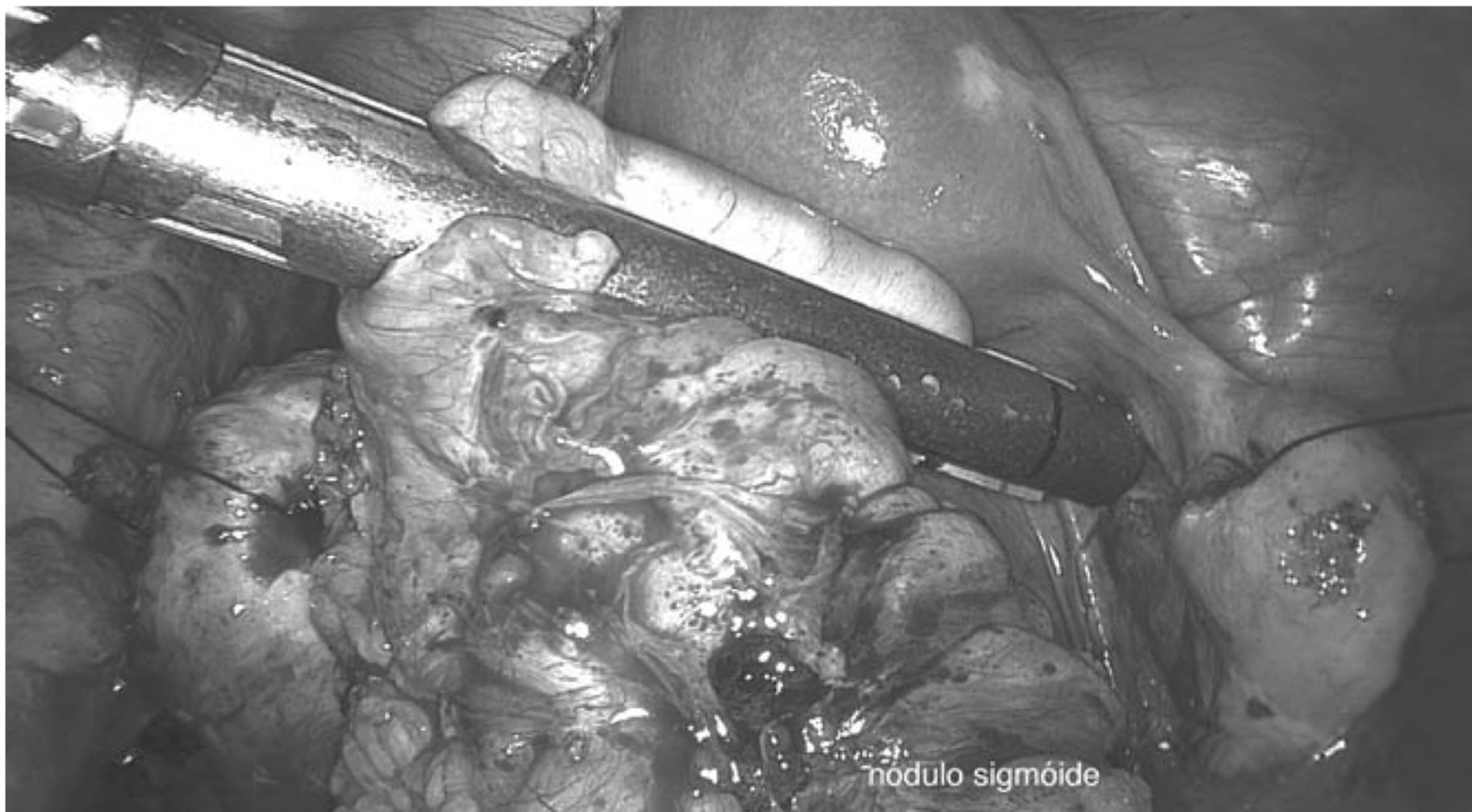
**FIGURA 19.10** Endometriose de plexo sacral: ressecção.



**FIGURA 19.11** Retossigmoidectomia vaginal assistida por laparoscopia.

*Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido*





Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido

**FIGURA 19.12** Ressecção Intestinal com grampeador linear.

É consenso entre os principais centros de referência no tratamento da endometriose que quanto mais completa e radical for a exérese das lesões, maior a possibilidade de cura, com taxas de 50% a 90%.<sup>56,57,58</sup> Histerectomia com ooforectomia bilateral foi considerado no passado um exemplo de cirurgia radical. Hoje sabemos que estas pacientes podem persistir com lesões infiltrativas profundas no retroperitônio e continuarem sintomáticas pela ação periférica das aromatases, convertendo andrógenos em estrógenos. Histerectomia deve ser reservada às pacientes com prole constituída ou gravemente afetada por adenomiose focal ou infiltração endométriotica da serosa uterina comprometendo extensamente a parede miometrial, impossibilitando, assim, sua exérese. Ooforectomia deve ser realizada se houver extenso comprometimento do estroma ovariano (comum após tentativas inadequadas de extração de endometriomas) bilateralmente e em pacientes que já tenha prole constituída. Tanto a histerectomia como a ooforectomia somente podem beneficiar estas pacientes se todas as lesões profundas, especialmente na pelve, forem extirpadas.

Os princípios da cirurgia da endometriose requerem consumo de tempo considerável em treinamento e experiência, superando os da cirurgia oncológica. Estas pacientes devem ser encaminhadas para centros especializados com apropriado treinamento e experiência para submeter-se a um procedimento seguro. Se estas cirurgias, mesmo as mais radicais, forem realizadas em centros especializados por cirurgiões experientes, as complicações graves são raras.<sup>4, 56,59</sup>

### ■ Tratamento da infertilidade

O tratamento clínico da endometriose em pacientes inférteis não deve ser realizado. As pacientes inférteis com suspeita de endometriose mínima ou leve podem beneficiar-se da realização de videolaparoscopia para exérese das lesões (Figura 19.13), porém esta conduta ainda não está totalmente definida na literatura médica.<sup>60,61</sup> Na endometriose profunda, o tratamento cirúrgico radical pode melhorar as taxas cumulativas de gravidez espontânea, e se realizada antes de fertilização *in vitro* (FIV), pode melhorar as taxas de gravidez.<sup>32,57</sup>





Vejam as figuras em cores no Caderno Colorido

**FIGURA 19.13** Exérese de lesão superficial.

As pacientes portadoras de endometriomas pequenos (< 4 - 5cm) podem ser submetidas à FIV sem a exérese da lesão. Estudos de metanálise não demonstram piores resultados de gravidez em ciclos de FIV na presença destas lesões.<sup>62,63</sup> A cirurgia ovariana pode ocasionar comprometimento da reserva folicular.

As condutas na infertilidade podem ser assim definidas:<sup>64</sup>

- Diagnóstico e tratamento cirúrgico de endometriose mínima ou leve → conduta expectante ou indução ovulatória com ou sem inseminação intrauterina (IIU) nas pacientes com menos de 35 anos. Pacientes com mais de 35 anos devem ser submetidas a IIU ou FIV.
- Pacientes com endometriose moderada ou grave devem ser submetidas a tratamento cirúrgico
- Pacientes com endometriose moderada ou grave que não engravidaram após a cirurgia ou que tenham idade superior a 35 anos devem ser submetidas à FIV.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Von Rokitsansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen. Z Ges Aerzte Wein 1860;37:577-93.
2. Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. Radiographics 2011;(31):77-100.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005;20(10):2698-704.
4. Pereira RMA, Zanatta A, Preti CDL, Paula FJF, Motta ELA, Serafini PC. Should the gynecologist perform laparoscopic bowel resection to treat endometriosis? Results over 7 years in 168 patients. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16:472-79.
5. Redwine DB. Mulleriosis: the single best fit model of origin of endometriosis. J Reprod Med 1988;33:915-20.



6. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of mullerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:49-53.
7. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-4.
8. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:442-69.
9. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, Beil D, Huppert P, Mall G et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:338-55.
10. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-70.
11. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96(1):21-34.
12. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56:45-51.
13. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75(1):1-10.
14. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, Liu TL, Friberg J, Radwanska E et al. Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;63:463-6.
15. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17(10):2715-24.
16. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667-72.
17. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:193-208.
18. Counsellor VS. Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 1938;36:877.
19. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156-60.
20. Stefansson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:555-59.
21. Vercellini P, Oldani S, De Giorgi O, Crosignani PG. Endometriosis: an overview of descriptive and analytic epidemiological studies. In *Progress in management of endometriosis- Proceedings of the 4th World Congress on Endometriosis*. 1994; p 221.
22. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:560-64.
23. FEBRASGO - Manual de Orientação em Endometriose, 2010.
24. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77:365-76.
25. Abu-Asab M, Zhang M, Amini D, Abu-Asab N, Amri H. Endometriosis Genes Expression Heterogeneity and Biosignature: A Phylogenetic Analysis. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:1-12
26. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, Noel J. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17(7):1895-900.
27. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 595-606.
28. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144(7):2870-81.
29. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willet WC et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965-74.



30. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2):145-54.
31. Bellelis P, Pogdaec S, Abraão MS. Environmental factors and Endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(4):448-52.
32. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: Clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994;83:405-13.
33. Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730-38.
34. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67(5):817-21.
35. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68(4):585-96.
36. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55(4):759-65.
37. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18(4):756-59.
38. Khetan N, Torkington J, Watkin A, Jamison MH, Humphreys WV. Endometriosis: presentation to general surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81(4):255-9.
39. ASRM/The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006; 86(suppl4):S156-60.
40. Lorencatto C, Petta CA, Navarro MJ, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):88-92.
41. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):630-4.
42. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: presentation, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(7):461-70.
43. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Bellaische A, Roseau G, Leconte M et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* 2009;24(3):602-7.
44. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111:1204-12.
45. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3):375-80.
46. Redwine D, Mann CH, Wright JT. Evidence on endometriosis. *BMJ* 2000;321(7268):1077.
47. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698-704.
48. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25(3):633-41.
49. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(suppl4):S18-27.
50. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Pogdaec S et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7):1993-98.
51. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80(2):305-9.
52. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006; 85(5):1307-18.
53. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects



- of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008 ;115(7):818-22.
54. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD000068
  55. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003678
  56. Redwine D, Wright J. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76(2):358-65.
  57. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, Alegretti JR, Motta ELA, Serafini PC. Extensive Excision of Deep Infiltrative Endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Min Inv Gynecol* 2009;16(2):174-80.
  58. Koh CH, Janik GM. The surgical management of deep rectovaginal endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(4):357-64.
  59. Pereira R, Zanatta A, Serafini PC, Redwine D. The feasibility of laparoscopic bowel resection performed by a gynaecologist to treat endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22(4):344-53.
  60. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22.
  61. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332-4
  62. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 92(1):75-87.
  63. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008571.
  64. ASRM. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86(suppl4):S156-60.



MARIA DO CARMO BORGES DE SOUZA  
ROBERTO DE AZEVEDO ANTUNES

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu cuidados a se buscar para a Saúde Reprodutiva, como controle da fertilidade (ou seja, como ter ou não ter filhos e quando), atendimento adequado às gestantes, assistência ao parto e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis. Em uma visão mais ampla, deve-se considerar as pessoas individualmente e em conjunto, pensar e orientar também sobre os cuidados com o meio ambiente, com nossos hábitos e condições de vida.

Pensa-se que, na hora de se ter filhos, as coisas acontecerão naturalmente, como respirar ou piscar os olhos. Questões como idade da mulher, dificuldades de engravidar, problemas de infertilidade parecem distantes, coisas que só acontecem com os outros. Poucos param para pensar e decidir que também devem planejar a parada da pílula ou dos métodos que evitam a gravidez e que, de preferência, isso deve ocorrer antes dos 35 anos da mulher (ou dos 40 anos do homem). As questões relacionadas com a dificuldade de engravidar podem se constituir em um problema sério a afetar a vida de mulheres, homens e casais, gerando muita ansiedade, tensão e frustração.<sup>1</sup>

Mesmo hoje, com a evolução das técnicas e com o conhecimento e a tecnologia médica, as diversas possibilidades da reprodução chamada assistida, como a fertilização *in vitro*, a microinjeção intracitoplasmática do espermatozoide (ICSI), os diagnósticos genéticos pré-implantação dos embriões, a criopreservação de espermatozoides, óvulos ou embriões podem não ser a garantia de sucesso.

É necessário que haja, então, plena informação para as pessoas quanto à sua saúde em geral, como e quando planejar sua família, suas ideias sobre filhos, o cuidado biológico com o tempo que passa e a necessidade de ter seu médico como um aliado nas ações de saúde.

As escolhas que definem a pesquisa e o tratamento da infertilidade fazem parte, portanto, do desenvolvimento sistemático de procedimentos,<sup>2</sup> a fim de reduzir tempo e custos na avaliação, como também minimizar os desgastes emocionais.<sup>2</sup> As melhores condutas provêm das publicações clássicas, são baseadas em dados robustos ou, mais simples e frequentemente, são os melhores dados disponíveis, em um universo contínuo, de educação continuada.<sup>3</sup>



## DEFINIÇÕES

**Fertilidade** diz respeito ao número de filhos vivos de um casal. **Fecundabilidade** é a probabilidade de ocorrer uma gravidez por ciclo de exposição, enquanto a **fecundidade** se define pela probabilidade de se chegar a nascido vivo a cada ciclo de exposição. Em um casal normal, a taxa de fecundidade varia entre 15% e 20%.<sup>4</sup> A média de relações de 2 a 3 vezes por semana parece otimizar a possibilidade.

A padronização e a comparação dos procedimentos em reprodução levados a cabo em diferentes países e regiões visa, principalmente, padronizar e harmonizar dados de coletas internacionais, ajudando a monitorização da viabilidade, da eficácia e da segurança da tecnologia reprodutiva assistida praticada em todo o mundo. Assim, 72 clínicos, cientistas de áreas básicas, epidemiologistas e cientistas sociais se reuniram na sede da OMS, em Genebra, em dezembro de 2008, para criar um novo glossário da terminologia reprodutiva.<sup>5</sup> Entre os termos avaliados, especial ênfase devemos atribuir à definição da **Infertilidade**.

### IMPORTANTE

Infertilidade (definição clínica) é a doença do sistema reprodutivo definida pela falha de se obter gravidez clínica após 12 meses ou mais de coito regular desprotegido.

Esta dificuldade afeta aproximadamente 10% dos casais em idade reprodutiva. Pode ser primária, quando o casal já conseguiu gravidez mesmo que não tenha chegado ao termo, ou secundária, quando não houve gravidez.

Há possibilidades em se aguardar por 2 anos, pois metade das mulheres que não estão grávidas ao final do primeiro ano atingirá esse objetivo em até 24 meses (taxa cumulativa de 92%). Em 3 anos de espera, a taxa cumulativa se resume a 93%.

Da mesma forma, quando a mulher tem idade  $\geq 35$  anos, o tempo pode ser reduzido para 6 meses. A pesquisa deve ser imediata quando na presença de antecedentes sugestivos de problemas ou em mulheres  $\geq 40$  anos.

Uma observação cabe quanto ao conceito de infertilidade *social* e novas constituições familiares.<sup>6</sup> A Resolução n° 1.957/2010 do Conselho Federal de Medicina<sup>7</sup> passou a permitir o acesso às técnicas de Reprodução Assistida, antes restritas a “toda mulher capaz”, a “todas as pessoas capazes”, o que abre espaço para famílias homoafetivas, que, na realidade, já são relativamente numerosas.

## PRINCÍPIOS BÁSICOS DO ATENDIMENTO

A investigação da infertilidade visa identificar situações causais, levando à adequada prescrição de tratamento. A avaliação começa com a anamnese detalhada<sup>8</sup> e o exame físico completo. A OMS preconiza a consulta conjunta, posto que ambos os interessados são afetados pelas decisões e pelos tratamentos. A primeira consulta deve incluir avaliação de como a mulher/casal entende a sua própria fertilidade. História sexual, contracepção, gravidezes, filhos vivos, história ocupacional, hábitos (inclui fumo, álcool, drogas lícitas e ilícitas) e cirurgias (principalmente sobre o aparelho reprodutor) devem ser investigados, bem como tratamentos anteriores, hormonais e em geral e datas.



O rastreio do colo do útero deve ser preconizado, assim como a prevenção da rubéola. Deve-se iniciar investigação precocemente se estiverem presentes na história pregressa fatores como doença inflamatória pélvica e criptorquidia e em mulheres acima de 35 anos.

A suplementação com ácido fólico deve ser sugerida quando a mulher deseja gestar, na dose de 0,4 mg/dia, para a prevenção de defeitos do tubo neural, mantida até a 12<sup>a</sup> semana de gravidez. Quando na presença de história prévia de criança portadora de defeito neural, a dose é de 5 mg/dia (nível de evidência A).

Doenças crônicas, como infecções virais, hepatite B ou C, soropositividade para HIV, demandam encaminhamento direto a um especialista para redução nos riscos da investigação e do tratamento. Algumas vezes, estes casais não são inférteis, mas necessitam de aconselhamento e condução do processo reprodutivo. Casais com história anterior de tratamento para câncer ou com diagnóstico recente, em preparo para tratamento oncológico, devem ser referidos diretamente a um especialista.

## ETIOLOGIA

A OMS reconhece na infertilidade um problema de saúde pública.<sup>9</sup> Embora principalmente nos países em desenvolvimento a mulher seja o foco maior da propedêutica e da “culpa” social, o homem contribui igualmente nas causas relacionadas. Estima-se que cerca de 35% das causas estão associadas a fatores femininos, 30% a fatores masculinos, 15% são de causa desconhecida e que 20% dos casais inférteis apresentam uma associação de fatores. A prevalência das alterações etiológicas pode diferir de acordo com a região geográfica estudada ou com os grupos sociais.

### Dados a considerar

#### Idade

O declínio da fertilidade começa muitos anos antes da menopausa apesar da persistência de ciclos ovulatórios, mais pronunciado a partir dos 35 anos. Níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) > 15 no terceiro dia do ciclo menstrual significam níveis de gestação declinando significativamente. São raras as gestações quando FSH > 25 UI. Ainda, mulheres com má-resposta à indução de ovulação e com FSH basal aumentado tendem à menopausa antes de 45 anos, comparadas a outras normorrespondedoras.

O risco de aborto espontâneo também aumenta com a idade materna: 14% nas pacientes com menos de 35 anos, 19% nas pacientes de 35 a 37 anos, 25% nas de 38 a 40 anos e 40% após 40 anos. Tanto a diminuição da fertilidade quanto o aumento das taxas de abortos estão associados a maior frequência de aneuploidias (alterações do número ou formas cromossômicas), na maior parte das vezes relacionadas com os óvulos. São descritos efeitos da idade do homem > 40 anos na qualidade do sêmen, o que pode acentuar o dano à fertilidade de um casal quando associa-se o risco de ambos.

#### Obesidade

Pode causar impacto na função reprodutiva, resultando em disfunção ovulatória. A perda de peso, incluindo exercício e dieta, melhora as taxas de gravidez (nível de evidência A). Persiste a discussão sobre um índice de massa corporal (IMC) mínimo para se conduzir um tratamento, estimado em 30, para outros 35 ou, ao menos, a perda de 10% do peso inicial. Nos homens,<sup>10</sup> há forte evidência de que IMC aumentado cursa com



redução nos níveis de testosterona, globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG) e testosterona livre, porém não se observou evidência significativa de associação entre alterações espermáticas e IMC elevado até o presente momento.<sup>10</sup>

## Álcool

Não existe evidência consistente entre o uso de álcool e a infertilidade feminina. No entanto, o consumo excessivo de álcool pode afetar, de forma reversível, a qualidade seminal.

## Tabagismo

Tabagismo tem sido associado a efeitos adversos sobre a fertilidade. Nos homens, afeta negativamente vários parâmetros seminais: concentração, motilidade e morfologia. Essas alterações parecem associadas ao aumento do risco de dano ao DNA do espermatozoide.

Nas mulheres, os componentes do tabaco podem afetar o microambiente folicular, acelerando a depleção folicular e a perda da função reprodutiva, além de alterar os níveis hormonais na fase lútea. O nível basal de FSH é significativamente maior em mulheres jovens fumantes quando comparado ao das não fumantes. Estudos têm demonstrado que o número de ciclos de fertilização *in vitro* necessários para conseguir gravidez em fumantes é o dobro quando comparado às não fumantes.

### IMPORTANTE

Mulheres com problemas de fertilidade devem ser informadas de que o tabaco diminui a fertilidade e devem ser orientadas a suspender seu uso.

## Cafeína

Cafeína (presente no café, chá, chocolate e refrigerantes cola) é inconsistente com a infertilidade feminina. O mesmo ocorre quanto às bebidas descafeinadas. Entretanto, em homens, a associação cafeína-fumo diminui a motilidade dos espermatozoides, assim como aumenta a proporção de gametas mortos.

## Investigação da causa de infertilidade

### Fator cervical

É atribuído a pequena parcela da infertilidade feminina (cerca de 5%). Estão incluídas malformações, alterações anatômicas decorrentes de procedimentos cirúrgicos, neoplasias malignas ou benignas, pólipos, infecções e fatores imunológicos. Contudo, o teste pós-coito hoje é desconsiderado devido a seu baixo valor preditivo nas taxas de gravidez (nível de evidência A).

### Fator ovariano

Cerca de 20 % das pacientes inférteis apresentam disfunções ovulatórias, classificadas pela OMS em 3 grupos:

- **Grupo 1:** Falência hipotalâmica-hipofisária (hipogonadismo hipogonadotrófico) – 10%.
- **Grupo 2:** Disfunção hipotalâmica – 80% a 90 %, com níveis de estrógeno normal. Resulta em anovulação (expressa por oligomenorreia/amenorreia), predominando o achado de ovários do tipo micropolicísticos (associados a distúrbios menstruais,



obesidade, hiperandrogenismo). Tais mulheres são definidas como portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), embora 30% apresentem peso normal.

- **Grupo 3:** Falência ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico) – 4% a 5%.

### Exames utilizados para avaliar o perfil das pacientes

Avaliação da reserva ovariana: dosagem sérica de FSH e estradiol na fase folicular precoce, entre 3º e 5º dia do ciclo, a contagem dos folículos antrais (CFA) e a avaliação do hormônio antimülleriano (AMH).

Os 2 últimos são considerados atualmente o padrão-ouro para a pesquisa de reserva ovariana.

O AMH é produzido pelos folículos pré-antrais e antrais até 6 mm, de modo que não sofre influência do ciclo menstrual,<sup>11</sup> podendo ser dosado no sangue periférico em qualquer momento (Loh *et al.*, 2011). Já a CFA deve ser realizada por meio de ultrassonografia transvaginal entre os dias 2 e 4 do ciclo menstrual, quando são contados todos os folículos entre 2 mm e 10 mm.<sup>12</sup>

Apesar de não predizerem o sucesso de um determinado tratamento de infertilidade, conseguem estimar a resposta ovariana em ciclos de FIV/ICSI. Tal fato ajuda no aconselhamento pré-tratamento, permitindo a programação de protocolos medicamentosos mais ou menos agressivos de acordo com os valores encontrados.

Além disso, ambos conseguem inferir os riscos de uma hiper-resposta ovariana e as chances de desenvolvimento de uma síndrome de hiperestímulo ovariano com sensibilidade e especificidade de 82% a 90,5% e 76% a 81,3% para o AMH e sensibilidade de 80% e 82% para a CFA.

Por fim, o AMH ainda está sendo avaliado na determinação de reserva ovariana após quimioterapia ou cirurgias ovarianas e na determinação da idade da menopausa, bem como no diagnóstico da SOP.

Valores de AMH menores que 1 a 1,5 ng/mL estão relacionados com uma baixa reserva, assim como com um CFA total abaixo de 3 a 5 folículos.

### PACIENTES COM CICLOS MENSTRUAIS REGULARES NÃO DEVEM SER SUBMETIDAS A TESTE DE AVALIAÇÃO DA OVULAÇÃO

Se o ciclo é irregular, dosar progesterona no 21º dia ou mais tarde (quando ciclos de mais de 28 dias, tentar programar cerca de 7 dias antes da provável menstruação), para confirmar ovulação. Quando dosada adequadamente, níveis séricos de progesterona abaixo de 3 ng/mL sugerem anovulação. O suporte de fase lútea é fundamental nas pacientes que realizam ciclos de FIV/ICSI, a principal posologia nesses casos é a utilização de progesterona natural micronizada 200 mg 8/8h via vaginal que deve ser mantido ao menos até o dia do beta-gonadotrofina coriônica humana (beta-HCG). Nos casos em que realizamos tratamentos de baixa complexidade, como quando utilizamos citrato de clomifeno para indução de ovulação, o suporte de fase lútea é controverso, entretanto, como existe a possibilidade da ocorrência de um quadro de insuficiência lútea nessas situações, pode ser realizado o suporte de fase lútea com doses mais baixas, p. ex., com protocolos de progesterona natural micronizada na dose de 200 mg a 400 mg por dia, via vaginal, por, pelo menos 14 a 21 dias, até o HCG produzido pelo embrião conseguir sustentar o corpo lúteo.

### Dosagem sérica de prolactina

Deve ser reservada a pacientes com irregularidade menstrual e galactorreia.



### *Dosagens séricas de hormônios tireoideanos*

Devem ser realizadas apenas em pacientes com suspeita de tireoidopatia.

### *Teste do Clomifeno (CC)*

Tem como objetivo avaliar a reserva ovariana. É realizado por meio da administração de 100 mg/dia de CC do 5º ao 9º dia do ciclo e dosagem de FSH no 3º e no 9º dia do ciclo. Dosagem de FSH no 3º dia inferior a 10 mU/mL pressupõe boa reserva ovariana. O valor normal do teste corresponde a valor inferior a 26 mU/mL no somatório das dosagens do ciclo.<sup>13</sup>

### *Avaliação de glicose e insulina*

A resistência insulínica já pode ser sugerida clinicamente quando da presença da *acantose nigricans*. No caso de SOP, principalmente quando  $IMC \geq 26$ , deve-se avaliar o índice de HOMA IR (glicose basal x insulina/405), alterado quando  $\geq 2,17$  ou fazer diretamente um teste de tolerância oral à glicose.

### *Ultrassonografia seriada*

Permite a documentação de todo desenvolvimento folicular, a avaliação endometrial (aspecto e espessura) e possibilita a contagem de CFA. Um exame único avalia a possibilidade de cistos ovarianos ou endometriomas, assim como das patologias anexiais em geral. Faz parte dos critérios diagnósticos da SOP.

### *Biópsia endometrial*

É um método de alta acurácia, porém invasivo. Não deve ser realizada rotineiramente, pois não existem evidências de que o tratamento medicamentoso para insuficiência lútea aumenta as taxas de gravidez.

### *Temperatura basal*

Baseia-se na ação termogênica da progesterona na segunda fase do ciclo. No entanto, cerca de 20% dos ciclos ovulatórios podem ocorrer sem a curva bifásica da temperatura corporal basal. Não é um bom preditor de ovulação.

### *Análise do muco cervical*

O muco cervical apresenta alterações durante o ciclo menstrual. Na fase estrogênica, é abundante, de aspecto cristalino e filante. Cristaliza-se sob aspecto arboriforme à visualização microscópica. Na segunda fase, é espesso, sem filância, opaco e perde a capacidade de cristalizar.

### *Fator tuboperitoneal*

De incidência aumentada nas últimas décadas devido à alta prevalência de infecções causada por germes de transmissão sexual como *Chlamydia* e gonococo, é a principal causa de infertilidade feminina em nosso meio, correspondendo a cerca de 30% a 40% do total. A presença prévia de salpingite dobra o risco relativo de infertilidade.



O diagnóstico deve ser realizado por meio de histerossalpingografia (HSG), que possibilita a avaliação da permeabilidade tubária. Como infecções assintomáticas por clamídia podem ser reativadas ou introduzidas no sistema genital superior a partir da manipulação uterina, a utilização de doxiciclina 100 mg 12/12h por 5 dias,<sup>14</sup> iniciada 1 a 2 dias antes do exame ou azitromicina 1 g no dia do exame são métodos profiláticos efetivos ou terapêuticos previamente à HSG.

Na presença de alterações tubárias à HSG, deve-se realizar a videolaparoscopia para confirmação diagnóstica e, quando necessário, salpingoplastia. A presença de hidrossalpinge está associada à diminuição estatisticamente significativa das taxas de implantação. Essa redução pode estar associada a um efeito tóxico direto no endométrio e/ou a um fluxo contínuo de “lavagem” do embrião da cavidade uterina. Pacientes com hidrossalpinge devem ser submetidas à salpingectomia prévia ao tratamento de reprodução assistida.

### Fator uterino

São leiomiomas (associação controversa), malformações, pólipos e sinéquias.<sup>15</sup> A HSG pode mostrar falhas de enchimento da cavidade uterina, bem como levantar a suspeita de malformações uterinas. A ultrassonografia permite identificação mais acurada das anormalidades uterinas. A histeroscopia é o exame padrão-ouro no diagnóstico de pólipos e sinéquias, entretanto seu emprego inicial na paciente infértil não deve ser rotina, já que não aumenta as taxas de gravidez.

Endometriose ocorre em 20% a 40% das mulheres inférteis, e 30% a 50% das mulheres com endometriose são inférteis, com vários mecanismos implicados nessa associação, como distorção da anatomia pélvica, alteração peritoneal com aumento da concentração de macrófagos ativados, prostaglandinas, interleucinas, proteases e fator de necrose tumoral (TNF), alterações da resposta imunológica e alterações na implantação, síndrome do folículo luteinizado não roto, disfunção de fase lútea, crescimento folicular anormal e secreção anormal de hormônio luteinizante (LH).

O diagnóstico da endometriose pode ser realizado por ultrassonografia, ressonância nuclear magnética (RNM) e laparoscopia. A ultrassonografia não tem valor diagnóstico da endometriose peritoneal, mas é útil no diagnóstico de endometrioma (nível de evidência A).

Comparada à laparoscopia, a RNM tem valor limitado no diagnóstico, sendo, portanto, a laparoscopia o exame padrão-ouro no diagnóstico de endometriose.

Nos estádios I/II, a ablação dos focos de endometriose e a realização de lise de aderências têm sido associadas ao aumento das taxas de gravidez quando comparados à laparoscopia apenas. O tratamento hormonal após o tratamento cirúrgico não aumenta as taxas de gravidez, mas o tratamento com inseminação intrauterina (IIU) associada à estimulação ovariana, sim (nível de evidência A).

Nos estádios III/IV, a realização de tratamento cirúrgico parece apresentar correlação negativa com as taxas de gravidez. Estas pacientes devem ser submetidas a FIV/ICSI.

## INFERTILIDADE MASCULINA

Qualquer condição que altere a qualidade e/ou a quantidade do espermatozoide pode levar à infertilidade. A causa mais comum de infertilidade masculina é a idiopática.

A avaliação da infertilidade masculina deve incluir anamnese, exame físico e exames complementares.



A anamnese deve incluir idade, profissão, gestações anteriores com a parceira atual ou anterior, tratamentos prévios, avaliação da fertilidade da parceira, história sexual (frequência do coito, ereção e ejaculação), história de infecções e doenças sexualmente transmissíveis, criptorquidia, trauma ou torção testicular, diabetes, antecedentes cirúrgicos, uso de drogas com efeito sobre a espermatogênese e história de doenças familiares.

O exame físico deve incluir o exame físico geral e dos genitais e deve ser realizado por profissional treinado e capaz de identificar alterações associadas à infertilidade.

A avaliação seminal é a base da avaliação da infertilidade masculina. O espermograma é um teste sensível (89,6%), mas pouco específico. Os parâmetros seminais podem variar entre diferentes amostras do mesmo indivíduo, sendo necessária a realização de, pelo menos, 2 exames. A repetição do exame aumenta a especificidade, reduzindo os falsos-positivos de 10% para 2%. Em caso de análise seminal normal, não há necessidade de repetição.

Exames complementares

Espermograma

O sêmen é colhido por masturbação, com abstinência de 2 a 5 dias, em local próximo ou no próprio laboratório, com intervalo de tempo mínimo para o início da avaliação. Os principais valores de referência encontram-se na Tabela 20.1.

TABELA 20.1 Valores de referência para avaliação seminal <sup>16</sup>	
Critério	Valores
Volume	≥ 1,5 mL
Liquefação	60 minutos
pH	≥ 7,2
Concentração espermática	≥ 15 milhões/mL
Número total de espermatozoides	≥ 39 milhões
Motilidade	≥ 40% A + B ou ≥ 32% de A
Vitalidade	≥ 58 %
Leucócitos	< 1 milhão/mL
Morfologia	≥30 % (Papanicolau modificado) ≥ 4 % (morfologia estrita, Kruger)

Denomina-se normozoospermia aos valores de um ejaculado normal, enquanto azospermia é a ausência de espermatozoides no ejaculado. A concentração diminuída é a oligozoospermia.

A falência testicular primária é a causa mais comum da infertilidade masculina por oligozoospermia e é causa da azospermia não obstrutiva. Pode ser devida a criptorquidismo, torção ou trauma, orquite, alterações cromossomiais, doenças sistêmicas, radioterapia ou quimioterapia. Há redução do volume testicular e níveis de FSH elevados.



Na azospermia obstrutiva, que compreende menos que 2% dos casos, os testículos são normais, FSH, idem. Nessas condições, há associação a mutações do gene da fibrose cística e alterações renais. Inclui condições como a ausência bilateral dos deferentes.

### Bioquímica seminal

Dosagem de ácido cítrico e zinco avaliam a secreção prostática e a dosagem de frutose a secreção das vesículas seminais. A diminuição ou a ausência da dosagem de frutose pode ser causada pela ausência das vesículas seminais ou dos ductos deferentes.

### Espermocultura

Avalia a presença de doenças sexualmente transmissíveis.

### Testes imunológicos

Determinam a presença de anticorpos na superfície do espermatozoide (*MAR test* e *Immunobead test*). Não há evidências para serem incluídos como rotina.

### Teste de penetração espermática

Teste de migração espermática, avaliação da capacitação espermática, avaliação da reação acrossômica e avaliação da ligação do espermatozoide.

### Ultrassonografia de bolsa escrotal

Permite avaliar o volume dos testículos, a presença de varicocele e de tumores. A varicocele está presente em 11,7% dos homens com sêmen normal e em 25% daqueles com sêmen alterado.

A cirurgia da varicocele, como tratamento da infertilidade, não aumenta os índices de gestação segundo Baazeem *et al.*, 2011.<sup>17</sup> Essa cirurgia deve ser considerada apenas em casos selecionados, principalmente se o paciente em questão apresentar vasos varicosos palpáveis e um tempo pequeno de infertilidade.

### Biópsia testicular

Indicada apenas em paciente azoospérmicos. Permite a diferenciação entre azoospermia secretória e obstrutiva.

### Análises genéticas e cromossômicas

Cariótipo, microdeleção de cromossomo Y, teste de mutação para o gene da fibrose cística.

## ■ ESTERILIDADE SEM CAUSA APARENTE

Em aproximadamente 15% dos casais inférteis, não encontramos causa para infertilidade. É possível que existam causas não detectadas pelos exames atualmente disponíveis. Esperar ou agir? A idade e o tempo da infertilidade serão os maiores determinantes.



## FATOR PSICOLÓGICO

Tema complexo, desde que a resposta ao estresse é variável. Há associação entre estresse, trabalho e menor probabilidade de concepção em mulheres. O estresse pode afetar o relacionamento do casal, diminuindo também a libido e, assim, interferindo na concepção. Em homens, maior frequência de relatos de perda da libido e diminuição na frequência do coito tem sido observada durante procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Pelo menos 2 estudos randomizados demonstraram que intervenções psicológicas melhoraram índices de gravidez em mulheres com menos de 2 anos de infertilidade. Relatos têm evidenciado que um número razoável de pacientes deixa tratamento de reprodução assistida por decisão própria,<sup>18</sup> mesmo quando ele é totalmente assegurado pelo sistema de saúde, independentemente de motivação financeira,<sup>18</sup> por questões emocionais.

## CONCLUSÃO

Ainda que ocorram causas orgânicas bastante bem-definidas, pode ocorrer desacerto entre o que é esperado e o resultado,<sup>19</sup> com reações de grande intensidade emocional, no sucesso ou no fracasso do tratamento. Contribuir no atendimento à infertilidade deve significar estar disposto a estabelecer uma diferença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza MCB. “Infertilidade e reprodução assistida. Esse tal desejo de ter um filho”. In: Souza, MCB, Moura MD, Grynszpan, D. (orgs). Vivências em tempo de reprodução assistida: O dito e o não-dito. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.
2. Souza, MCB, Vitorino RL. A abordagem do casal infértil. *Femina* (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia). 2008; 36: 603-9.
3. Cooke I. Standard references for natural fertility and ART. *JBRA Assist Reprod*. 2011; 15(4): 41-3.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Fertility Guideline, 2004.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, and Vanderpoel S (2010). Glossário revisado da Terminologia das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), 2009†, Comitê Internacional para Monitorização da Tecnologia Reprodutiva Assistida (ICMART) e Organização Mundial da Saúde (OMS). *JBRA Assist Reprod*. 2010; 14(2): 19-23.
6. Loyola MA. As novas famílias, medicina e religião (2011). *JBRA Assist Reprod* 15(6) 17-19.
7. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.957/2010. (Publicada no DOU de 06 de janeiro de 2011, Seção I, p.79). Acesso: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2010/1957\\_2010.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2010/1957_2010.htm)
8. ASRM. Practice Committee Guidelines. (2006). Acesso: [http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Practice\\_Guidelines/Committee\\_Opinions/optimal\\_evaluation\\_of\\_the\\_infertile\\_female%281%29.pdf](http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Committee_Opinions/optimal_evaluation_of_the_infertile_female%281%29.pdf)
9. Abdallah SD, Merali Z. Infertility and social suffering: the case of art in developing countries. In E Vayena, PJ Rowe & PD Griffin(eds): Current practice and controversies in assisted reproduction. Geneva: WHO, 2002. p. 15-21.
10. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M. “The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta analysis.” *Hum Reprod Update*. 2010; 16(3): 293-311.



11. Loh SJ et al "Anti-Mullerian Hormone, is it a crystal ball for predicting ovarian ageing?" *Human Reproduction*. 2011; 26(11); 2925-32.
12. Broekmans FJA et al "The antral follicle count: practical recommendations for better standardization" *Fertil Steril*. 2010; 94: 1044-51. Domar A, Smith K, Conboy L, Iannone MS, Alper M. "A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment". Doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.020.
13. Navot D, Rosenwaks E, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fertility. *Lancet*. 1987; 16.
14. Fritz A, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
15. ASRM. Practice Committee. Educational Bulletin. (2008). Acesso: [http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/News\\_and\\_Publications/Practice\\_Guidelines/Educational\\_Bulletins/Myomas\\_and\\_reproductive%281%29.pdf](http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/Myomas_and_reproductive%281%29.pdf)
16. WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen. 5ed. 2010.
17. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle D, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-Analysis and Review of the Role of Varicocele Repair. *Eur Urol*. 2011; (60): 796-808.
18. Domar A, Smith K, Conboy L, Iannone MS, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. Doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.020.
19. Souza MCB, Moura MD, Henriques CA, Mancebo ACA, Neves HCN, Rito ALS. Interação equipe-casal em infertilidade: a construção do diálogo. *JBRA Assist Reprod*. 2008; (12): 33.



# Endocrinologia da gravidez

21

MARIO VICENTE GIORDANO  
LUIZ AUGUSTO GIORDANO  
MARIO GÁSPARE GIORDANO

## INTRODUÇÃO

O organismo materno, no curso da gravidez, é sede de alterações hormonais e imunológicas imprescindíveis à evolução fisiológica da mesma. Há algumas particularidades endocrinológicas nessa época da vida da mulher, nos 3 compartimentos responsáveis pelo equilíbrio hormonal: materno, placentário e fetal.

### IMPORTANTE

É importante o estudo das modificações endócrinas, próprias da gravidez, assim como as particularidades na esteroidogênese, pois abortamentos, malformações, macrossomia fetal, crescimento fetal restrito, entre outros, poderão ocorrer caso estejam presentes alterações enzimáticas ou defeitos na síntese hormonal.<sup>1</sup>

## ESTEROIDOGENESE

Quando há implantação do blastocisto no tecido endometrial (nidação), inicia-se uma série de reações imunológicas e hormonais, visando à evolução do ovo. O corpo lúteo é o responsável pela síntese de progesterona (P) do início da gravidez até as cercanias da 8ª/9ª semana. O hormônio gonadotrófico coriônico (hCG), sintetizado pelo próprio ovo e pelo sinciciotrofoblasto, mantém o corpo lúteo ativo. Após esse período, a placenta assume a função de síntese da progesterona.<sup>1</sup>

A placenta necessita do colesterol materno (LDL-colesterol) para iniciar a esteroidogênese. O estrógeno, presente em altas concentrações na mulher grávida, aumenta a atividade da enzima P450scc na placenta, importante na conversão do colesterol em pregnenolona.<sup>1</sup>

O LDL-colesterol sofre hidrólise no sinciciotrofoblasto (mitocôndria), fenômeno denominado endocitose, e libera o colesterol para iniciar a esteroidogênese. O colesterol livre é transformado em pregnenolona por ação da 20-22 desmolase (mitocôndrias no sinciciotrofoblasto). A pregnenolona sofrerá reações mediadas pelas enzimas 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase e 4-5-isomerase, transformando-se em progesterona.<sup>2</sup>



A pregnenolona sintetizada pela unidade placentária alcança o compartimento fetal e sofre influência enzimática (fenômeno conhecido como sulfólise), transformando-se em sulfato de pregnenolona. Este, na córtex adrenal fetal, mediante ação das enzimas 17-hidroxilase e 17-20 desmolase, é convertido em sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). O SDHEA retorna à placenta onde é convertido em deidroepiandrosterona livre (DHEA), sem o radical sulfato. A DHEA, sob ação da 3- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase e 4-5-isomerase, converte-se em androstenediona, que posteriormente será convertida em testosterona (dessa vez, sob influência da 17-desidrogenase). Uma vez que a placenta sintetizou testosterona e androstenediona, esses andrógenos, mediante ação da enzima aromatase, são convertidos em estradiol e estrona. As concentrações de estradiol e estrona, na grávida, são 100 vezes superiores às encontradas nas mulheres não grávidas.<sup>3,4</sup>

Na córtex adrenal, parte do SDHEA sintetizado não retorna à placenta, culminando na síntese de estradiol e estrona. Parte significativa do SDHEA, no fígado fetal, será convertido em sulfato de 16- $\alpha$ -hidroxideidroepiandrosterona. Este será transportado à placenta, onde sofrerá reações enzimáticas até a conversão em estriol. A concentração plasmática de estriol na gravidez está mil vezes acima do encontrado em mulheres não grávidas.<sup>3,4</sup> Outrora, a dosagem do estriol era método de valia para saber-se do bem-estar fetal.

Essa particularidade na síntese de estrógenos pelo sinciciotrofoblasto é necessária, pois a placenta não dispõe das enzimas 17- $\alpha$ -hidroxilase e 17-20-desmolase, imprescindíveis na conversão de progestógenos (21 átomos de carbono) em andrógenos (19 átomos de carbono). A placenta também não é capaz de sintetizar corticosteroides, pois não possui a enzima 11-hidroxilase.<sup>1,3</sup>

A enzima P450arom é um produto do gene CYP19. A aromatização dos andrógenos é imprescindível à síntese de estrógenos. Quando há mutações no gene da enzima P450arom, haverá acúmulo de andrógenos durante a gravidez, podendo ocorrer virilização em fetos femininos e na própria gestante (incapacidade placentária em aromatizar os andrógenos em estrógenos).<sup>1,3</sup>

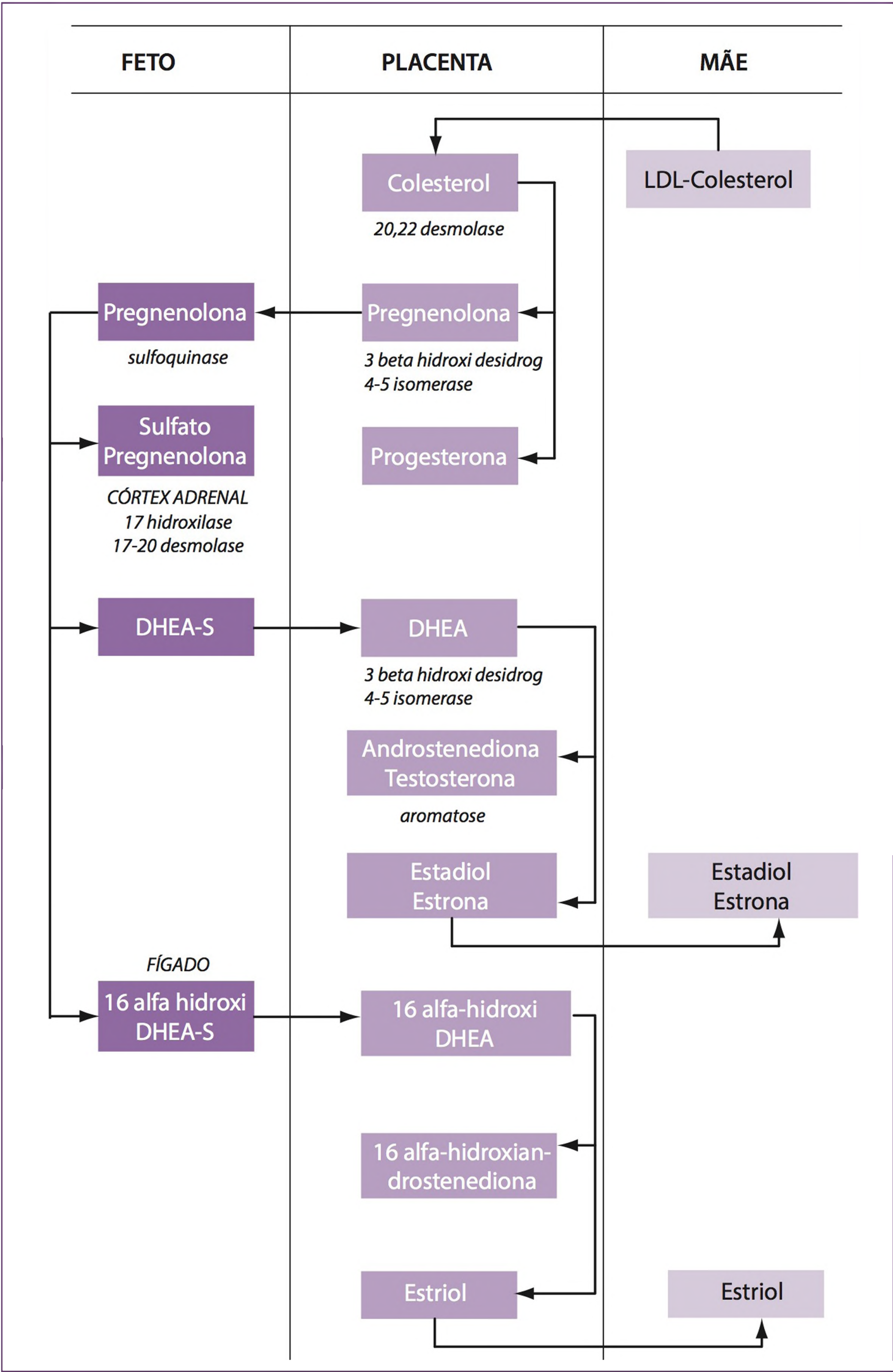
A placenta também é capaz de sintetizar fator hipotalâmico de liberação de gonadotrofinas (GnRH), fator de liberação de corticotrofinas (CRH), fator de liberação de tireotrofinas (TRF), entre outros (Figura 21.1).

## ■ HORMÔNIOS E FUNÇÕES NA GRAVIDEZ

### ■ Hormônio gonadotrófico coriônico

A produção de hCG ocorre precocemente, pelo próprio ovo, e é considerado o marcador mais fidedigno para o diagnóstico inicial da gravidez. O hormônio possui 2 unidades em sua cadeia polipeptídica: alfa e beta. A fração alfa é idêntica a algumas trofinas hipofisárias, como o hormônio estimulador da tireoide (TSH), hormônio folículoestimulante (FSH) e, principalmente, o hormônio luteinizante (LH). Ao solicitarmos a dosagem sérica do hCG, devemos especificar a mensuração da fração beta ( $\beta$ -hCG). Com isso, evitamos resultados falsos positivos (reações cruzadas com outras gonadotrofinas). Já a cadeia beta é específica do hCG. No dia seguinte à nidação, já é possível a identificação do  $\beta$ -hCG no plasma, podendo-se confirmar a gravidez mesmo antes do atraso menstrual.<sup>1</sup>

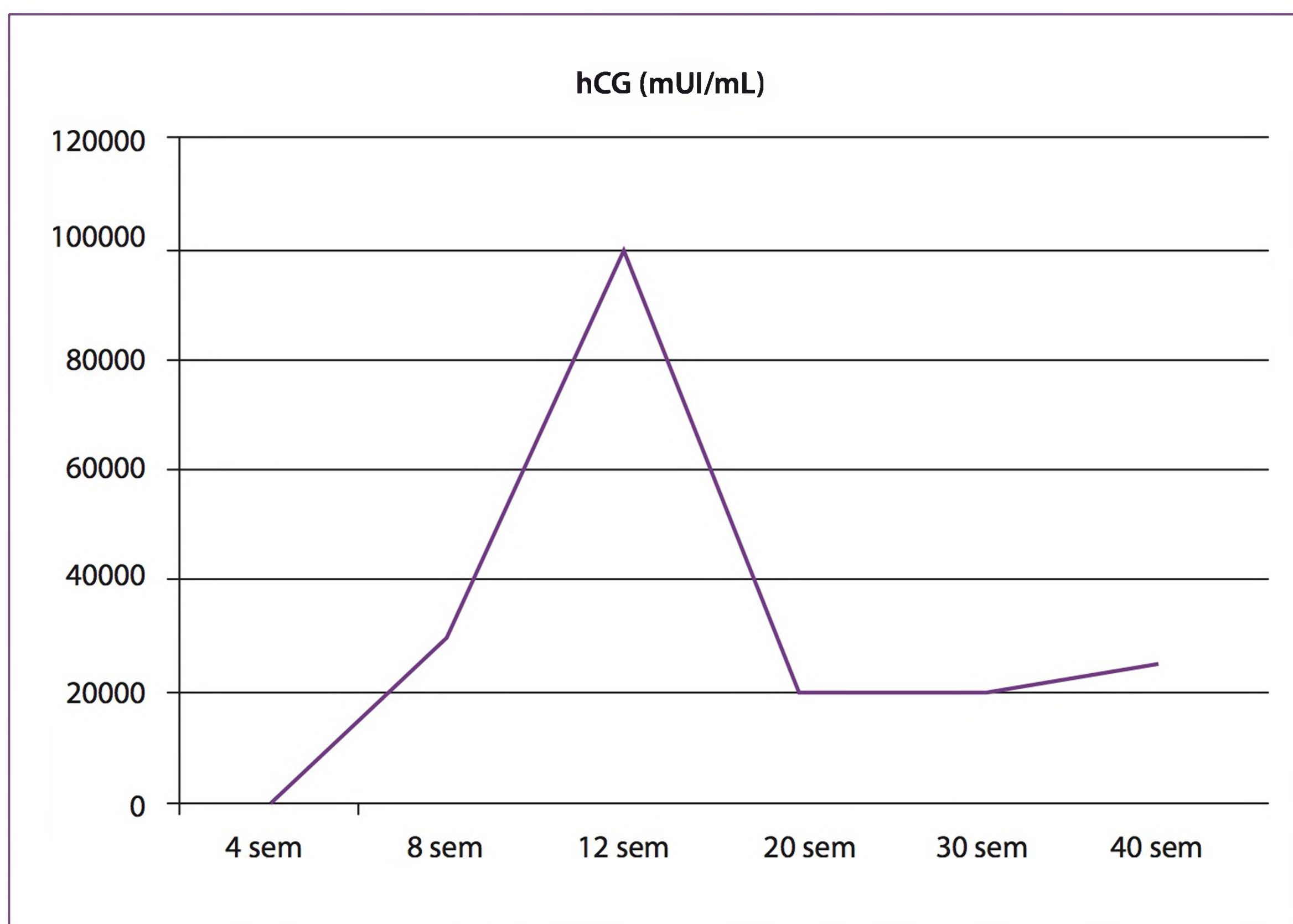




**FIGURA 21.1** Esquema simplificado da esteroidogênese placentária, materna e fetal. A placenta necessita do córtex adrenal fetal para completar a síntese estrogênica, uma vez que não possui enzimas necessárias para a conversão de progestógenos em andrógenos.

Quando há atraso menstrual de um dia, a concentração sérica de  $\beta$ -hCG é de, aproximadamente, 100 mUI/mL. Habitualmente, a concentração sérica de hCG duplica a cada 48/72 horas, podendo ser útil no acompanhamento após abortos, coriocarcinoma, mola hidatiforme, gravidez ectópica ou gravidez após fertilização assistida. No fim do





**FIGURA 21.2** Os níveis de hCG elevam-se no 1º trimestre da gravidez. Após a 18ª/20ª semana, suas concentrações permanecem estáveis até o parto.

1º trimestre (10ª/11ª semana), há abrupta elevação de hCG (pico): 100.000 mUI/mL, declinando após esse período. Por volta da 18ª/20ª semana, os níveis de  $\beta$ -hCG declinam para 10.000 a 20.000 mUI/mL e permanecem assim até o parto (Figura 21.2).<sup>5</sup>

A principal função do hCG é dar suporte hormonal à prenhez. É ele que estimula o corpo lúteo a manter a síntese hormonal no início da gravidez, superando o estímulo do LH hipofisário materno. Quando há adequada síntese de hCG, o corpo lúteo não sofre atresia e consegue manter a boa evolução da gravidez até a 8ª/10ª semana. Após esse período, mesmo se houver remoção do corpo lúteo, não haverá abortamento por deficiência hormonal. As células luteinizadas do corpo lúteo contêm receptores com alta afinidade para o hCG. Não se sabe o motivo da involução do corpo lúteo justamente quando há maiores concentrações séricas de hCG.<sup>1</sup>

O hCG tem atividade tireotrófica intrínseca, no entanto, bem inferior ao TSH hipofisário. Quando há condições clínicas que propiciam intensa síntese de hCG (p. ex., doença trofoblástica gestacional), poderá surgir hipertireoidismo clínico.

Há indícios da ação do hCG no testículo fetal, sendo o hormônio responsável pelo início da esteroidogênese e, conseqüentemente, desenvolvimento do fenótipo masculino. Porém existem outros hormônios capazes de exercer a mesma função, como o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com ação nas células de Leydig fetais.

A progesterona parece ser o hormônio com maior capacidade inibitória sobre a síntese de hCG. Quando a placenta assume a atividade de esteroidogênese (ao redor da 10ª semana), as concentrações de progesterona elevam-se até o termo. As concentrações de hCG declinam após a 10ª/12ª semana (pico), mantendo-se estáveis até o termo.<sup>5</sup>



**IMPORTANTE**

A dosagem do hCG é útil nas seguintes situações:<sup>5</sup>

- **Diagnóstico de gravidez:** principal exame no diagnóstico precoce de gravidez (atraso menstrual de 1 a 2 dias). Solicitar a subunidade beta.
- **Abortamento:** quando há decesso fetal, há diminuição nos níveis séricos do hormônio. Portanto, quando ocorre abortamento espontâneo, pode-se avaliar a eliminação completa dos tecidos ovulares mensurando o  $\beta$ -hCG no plasma (acompanha-se o declínio até a negativação).
- **Gravidez ectópica:** avaliação da evolução de uma possível gravidez ectópica ou abortamento tubário, quando aparecem níveis positivos do hormônio e a ultrasonografia transvaginal não identifica gestação intrauterina, após 5 ou 6 semanas da data da última menstruação.
- **Neoplasia trofoblástica gestacional:** os níveis de  $\beta$ -hCG são 10 a 100 vezes superiores aos detectados na gravidez normal. Podem ser usados no acompanhamento após esvaziamento uterino. Os níveis decrescem e devem negativar-se após algumas semanas. Novo aumento nas concentrações séricas de hCG sugerem doença residual ou recrudescimento da condição patológica.

### ■ **Hormônio lactogênico placentário**

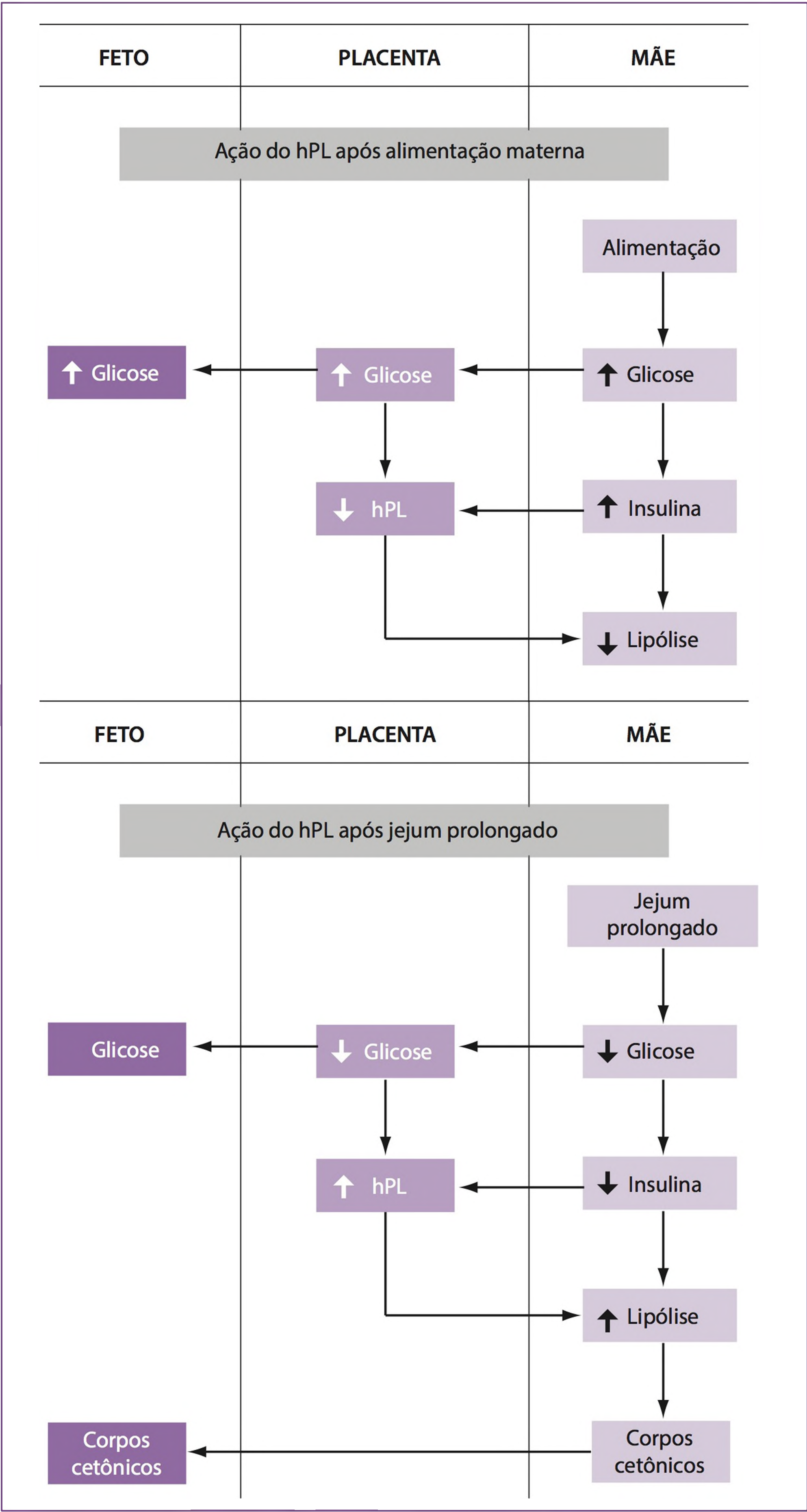
O hormônio lactogênico placentário (hPL), também denominado hormônio somatotrófico coriônico, é produzido no sinciciotrofoblasto (placenta) não dependendo de substratos maternos ou fetais. A maior parte do hPL produzido (90%) é transferida ao compartimento materno. A concentração eleva-se até a 36ª semana de gravidez, com estabilização posterior. Na 2ª metade da gravidez, os níveis de hPL aumentam até 10 vezes. Após o parto, o hormônio não é mais detectado no plasma materno, pois tem meia-vida curta (15 a 30 minutos). Os níveis de hPL materno estão diretamente relacionados tanto ao peso fetal quanto ao da placenta. Os níveis estão elevados nos casos de gestação múltipla.

O hPL estimula a produção de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) no organismo materno, facultando a melhor utilização da glicose pelos organismos materno e fetal. Na 2ª metade da gravidez, com a maior síntese desse hormônio, poderá haver efeito diabetogênico com aumento nos níveis circulantes de insulina (hiperinsulinemia) e diminuição da resposta celular à insulina (resistência insulínica).

O hPL tem o efeito metabólico importante de assegurar a oferta nutricional ao conceito. Para isso, promove lipólise com elevação dos níveis de ácidos graxos livres. À medida que a glicose diminui (após jejum materno), o hPL acelera a lipólise, com consequente elevação dos ácidos graxos livres, que serão utilizados como substrato energético materno. Com isso, há manutenção da oferta constante de glicose ao feto. Caso o jejum seja prolongado ou a ingesta alimentar materna restrita, haverá formação de corpos cetônicos, que serão utilizados pelo feto como fonte energética. Se isso for uma condição crônica, e não eventual, poderá ocorrer dano cerebral fetal (Figura 21.3).<sup>5</sup>

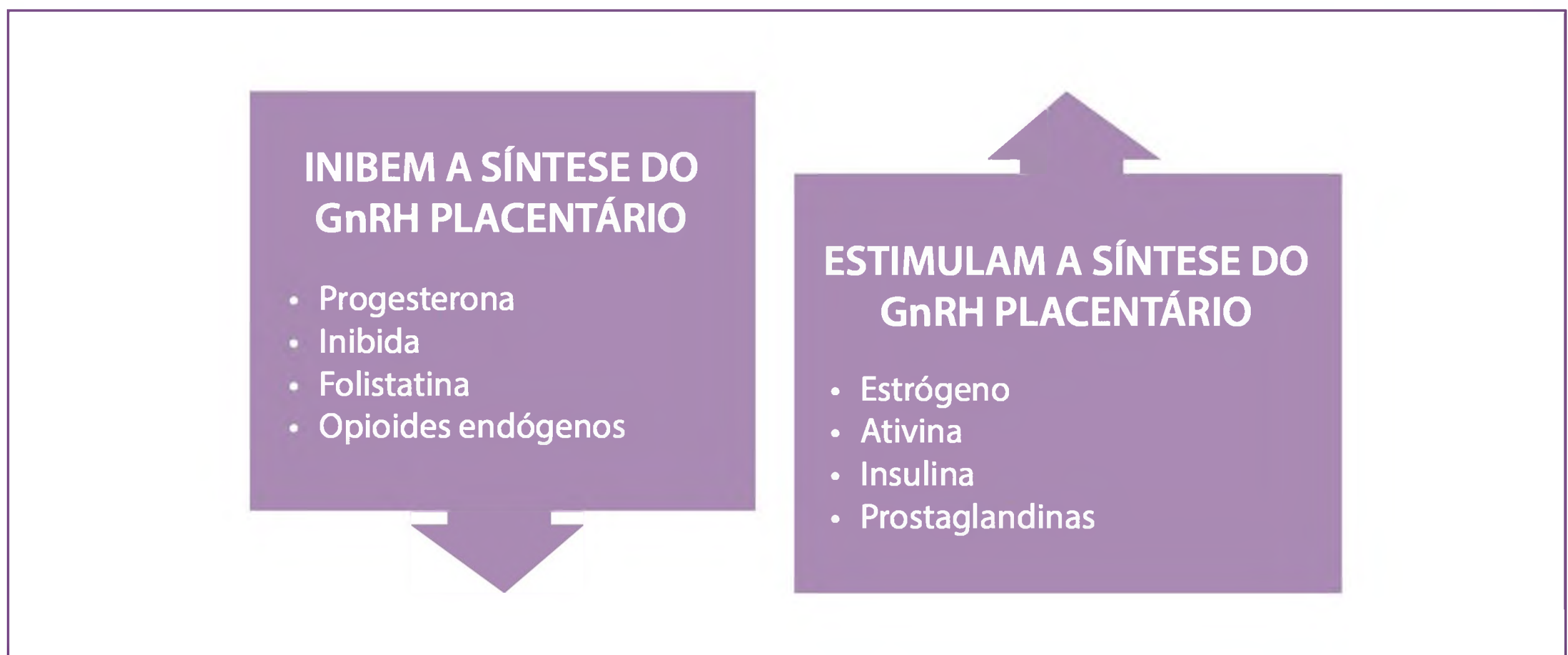
Quando há diabetes gestacional, a hiperglicemia materna acarretará hiperinsulinemia fetal, com consequente macrosomia. Alguns estudos sugerem que o hPL seja o verdadeiro hormônio do crescimento (HC) fetal, já que a estrutura do hPL é bastante semelhante à desse hormônio.





**FIGURA 21.3** Ação do hPL frente à oferta normal de substrato energético materno e à restrição de glicose materna ao feto. O status de jejum prolongado e ingesta alimentar restrita poderá levar à formação de corpos cetônicos, que serão utilizados como substrato energético pelo feto, podendo ocasionar dano cerebral.





**FIGURA 21.4** O GnRH placentário tem função importante na regulação da esteroidogênese placentária. Ele sofre influência de diversos fatores que estimulam ou inibem a sua secreção.

Alguns estudos correlacionaram os níveis de hPL com a função placentária. Baixos níveis estariam associados a risco de sofrimento fetal por insuficiência placentária. No entanto, métodos mais modernos de avaliação biofísica fetal suplantaram a dosagem do hPL. Não há indicação na dosagem de hPL na gravidez.

### ■ **Hormônios placentários semelhantes aos de liberação hipotalâmicos**

A placenta humana é capaz de sintetizar hormônios produzidos pelo hipotálamo feminino. É o caso dos hormônios GnRH, CRH, TRH, entre outros.

O GnRH parece ter função reguladora na esteroidogênese placentária e nas prostaglandinas. Na Figura 21.4, foram resumidas as inter-relações do GnRH com os demais hormônios. As curvas de produção de GnRH e hCG são coincidentes.

O CRH é sintetizado pelo trofoblasto, membranas fetais e decídua. Há uma particularidade no mecanismo de *feedback* quando comparado ao CRH hipotalâmico e ao CRH placentário. O segundo não é inibido pelos glicocorticoides, ao contrário, esses tem função estimuladora sobre a síntese de CRH placentário. Próximo ao parto, ocorre elevação do cortisol e do ACTH, e é o período no qual as concentrações de CRH são maiores. O CRH placentário é regulado por inúmeras substâncias, entre elas, a vasopressina, norpinefrina, angiotensina II, prostaglandinas, neuropeptídeos Y e ocitocina. As principais funções do CRH são: estimulação da adrenal fetal e regulação do fluxo sanguíneo. Não se sabe como o CRH placentário contribui para o estímulo adrenal materno.

Outro peptídeo sintetizado pela placenta é a urocortina. Similar ao CRH placentário, a urocortina liga-se a receptores do CRH e à proteína carreadora. Portanto, mesmo em menor proporção, a urocortina tem função similar ao CRH, sobretudo induzindo a síntese de prostaglandinas e de metaloproteinases na matriz extracelular das células placentárias e fetais. A urocortina também estimula a esteroidogênese adrenal fetal e tem função reguladora do tônus vascular (endotélio). Ao contrário do CRH, a urocortina não possui ação estimuladora sobre o ACTH.<sup>6</sup>

### ■ **Hormônio tireotrófico coriônico**

O hormônio tireotrófico coriônico (hCT) é o placentário com atividade tireotrófica e semelhante estrutural e biologicamente ao hormônio estimulador da tireoide (TSH).



O hCT difere das outras glicoproteínas por não compartilhar a subunidade alfa comum. A concentração plasmática é baixa, e a potência biológica, bem inferior ao TSH. Embora incomum, mulheres com doença trofoblástica gestacional podem desenvolver hipertireoidismo e, mais raro ainda, exibir sinais de crise tireotóxica.<sup>1</sup>

### ■ Adrenocorticotrofina coriônica humana

Os níveis de ACTH hipofisário não se alteram durante a gravidez. O ACTH placentário, porém, eleva-se gradativamente durante a prenhez, promovendo elevação concomitante do cortisol livre. O ACTH placentário é regulado pelo CRH, também sintetizado pela placenta. Lembramos que o ACTH produzido na gravidez não é suprimido quando administramos cortisol exógeno.

Durante o parto, ocorre aumento significativo do ACTH e do cortisol. A ocitocina (determinante da contratilidade uterina) parece exercer efeito estimulador sobre o CRH e ACTH placentários, importantes no ato da parturição.

### ■ Prolactina

A prolactina (PRL) é um hormônio sintetizado pelo endométrio, no fim do ciclo menstrual (endométrio decidualizado), e por hipófises materna e fetal. A placenta e as membranas fetais não sintetizam PRL. Os níveis pré-gravídicos, de 15 a 25 ng/dL, variam até 400 ng/dL nas proximidades do parto. A PRL eleva-se a partir da 8ª semana de gravidez, sintetizada na adeno-hipófise materna, respondendo aos elevados níveis estrogênicos observados na gravidez. Na hipófise materna, encontram-se hiperplasia e hipertrofia das células acidófilas produtoras de PRL. A PRL é o único hormônio hipofisário que se eleva durante a gravidez e tem importante função no preparo do organismo materno à lactação.<sup>1,5</sup>

### ■ Outros hormônios placentários

A kisspeptina é um neuropeptídeo sintetizado pelo gene supressor Kiss-1. A kisspeptina tem função conhecida na puberdade, permitindo um controle central do eixo hipotálamo-hipofisário (gonadotrófico). Quando há deficiência de leptina, poderá ocorrer diminuição da Kiss-1 e alterar o processo puberal fisiológico. A placenta (sinciotrofoblasto) produz kisspeptina com função conhecida na invasão trofoblástica (placentação). Os níveis se elevam no decorrer da gravidez.<sup>7</sup>

### ■ Relaxina

Refere-se ao hormônio peptídico sintetizado no corpo lúteo gravídico. As concentrações plasmáticas maternas elevam-se no 1º trimestre da gravidez (quando o corpo lúteo é o responsável pela manutenção da gestação) e declinam no 2º trimestre. Parece que a relaxina tem função na manutenção inicial da prenhez, mas estudos futuros são necessários para elucidar completamente a função biológica. A relaxina tem função vasodilatadora e de estímulo nos fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF).<sup>8</sup>

### ■ Fatores de crescimento e citocinas

A placenta sintetiza muitas proteínas com importante função no crescimento embrionário e no sistema imune materno, essenciais à evolução da gravidez. Inúmeras substâncias são produzidas, entre elas: fator estimulador de colônias 1 (CSF-1), interleucina-1-β,



interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), entre outros. Elas têm funções não compreendidas por completo, mas há atividade no desenvolvimento celular e na síntese hormonal (p. ex., hCG).<sup>1</sup>

### ■ **Alfafetoproteína**

A  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) é uma glicoproteína derivada do fígado fetal. Os níveis plasmáticos atingem pico no fim do 1º trimestre. A AFP é encontrada predominantemente na circulação fetal. Parece que a AFP atuaria como proteína carreadora de esteroides fetais e teria ação tecidual semelhante a alguns fatores de crescimento.<sup>1</sup>

O Sistema Nervoso Central (SNC) fetal apresenta altas concentrações de AFP. Quando há defeitos de fechamento do tubo neural fetal (contato direto do SNC fetal com o líquido amniótico), encontramos altas concentrações de AFP no líquido amniótico e, conseqüentemente, no plasma materno. AFP elevada pode sugerir malformações neurais congênitas.<sup>9</sup>

### ■ **Progesterona**

Nas primeiras 8 semanas de gravidez, a síntese dos progestógenos advém, fundamentalmente, do corpo lúteo. Após esse período, a placenta assume essa função. Para isso, o trofoblasto necessita do colesterol materno (LDL-colesterol). Durante a gravidez, a produção de P é crescente.

A progesterona tem meia-vida curta. A metabolização é hepática (materna), na qual 30% dos metabólitos são excretados pelas vias biliares e intestino delgado e 70% são reaproveitados pelo fígado e encaminhados à circulação sanguínea. No início da gravidez, concentrações acima de 20 ng/mL são compatíveis com boa vitalidade embrionária. As concentrações plasmáticas durante a gestação não trazem informações relevantes devido à grande variação individual e por a produção não revelar a viabilidade fetal. Portanto, não há indicação na dosagem de P durante a prenhez.

A principal função da progesterona é a manutenção e progressão da gravidez. No início da gestação, a P determina alterações nos microvilos das células endometriais, permitindo o contato destas com o embrião. Ainda no tecido endometrial, a P induz a síntese de catepsina ácida, importante na decomposição do colágeno, facilitando a nidação.<sup>10</sup>

O hormônio também promove relaxamento das fibras musculares, possibilitando o estiramento uterino com o evoluir da gravidez, sem que haja contração miometrial (efeito Csapo). Em alguns casos, a administração de progesterona pode inibir um trabalho de parto prematuro. Como há relaxamento muscular dos sistemas renal, digestivo e biliar maternos, eleva-se o risco de infecção urinária, constipação intestinal e colelitíase.

A P compete com a aldosterona e aumenta a excreção renal de sódio. Assim, há estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo a elevação da aldosterona.

No tecido mamário, a P estimula os alvéolos acarretando no aumento volumétrico das mamas e inibe os receptores de PRL nas mamas, motivo pelo qual não ocorre lactogênese durante a gestação, mesmo com níveis elevados de PRL.

A P ativa os centros respiratórios presentes no SNC materno, ocasionando aumento da ventilação pulmonar e mantendo as demandas crescentes de oxigênio pelos organismos materno e fetal.

Há relatos da ação imunossupressora da P. Admite-se que as concentrações elevadas de P na gravidez sejam importantes para que a mãe não desenvolva anticorpos contra os tecidos fetais.



**TABELA 21.1** Funções da progesterona na gravidez

- Facilita a nidação (catepsina, microvilos células endometriais, edema estromal).
- Possui atividade miorrelaxante (inibindo a contratilidade uterina).
- Estimula o desenvolvimento mamário (alvéolos).
- Inibe a lactogênese antes do parto.
- Promove hiperventilação pulmonar (maior aporte de oxigênio para mãe e feto).
- Permite supressão da resposta imunológica.
- Aumenta a excreção renal de sódio.

■ **Estrógenos**

Os estrógenos têm 18 átomos de carbono. Os principais estrógenos naturais são: estradiol, estrona e estriol. O estriol é o estrógeno mais abundante no ciclo gravídico, porém o de menor potência biológica. A partir da 9ª semana, o estriol começa a ser sintetizado, momento em que a glândula adrenal fetal inicia a síntese androgênica (substrato para a síntese estrogênica). Os 3 estrógenos elevam-se gradativamente durante toda a gravidez.

As concentrações de estrógenos são bastante variáveis entre as gestantes e, até mesmo, entre 2 gestações distintas da mesma mãe. Não há indicação em se dosar estrógenos durante a gravidez e não existe correlação eficaz entre as concentrações hormonais e o bem-estar fetal. Antigamente dosavam-se as concentrações de estriol materno com o intuito de se avaliar a viabilidade e bem-estar fetais. Hoje dispomos de métodos biofísicos mais simples e mais eficazes na detecção do sofrimento fetal. Podem-se dosar a AFP, o hCG e o estriol para o rastreio de aneuploidias fetais. Gestações com baixas concentrações plasmáticas de estriol podem associar-se a óbito fetal, hipofunção adrenal fetal, deficiência enzimática placentária (sulfatase e aromatase), entre outros.<sup>1</sup>

Lembramos que a placenta não tem capacidade de sintetizar estrógenos sem a utilização de precursores androgênicos (sulfato de deidroepiandrosterona) oriundos da adrenal fetal.

Durante a gravidez, a síntese de estrógenos ocorre de forma crescente. Os estrógenos maternos são metabolizados no fígado e eliminados no sistema renal sob forma de vários metabólitos.

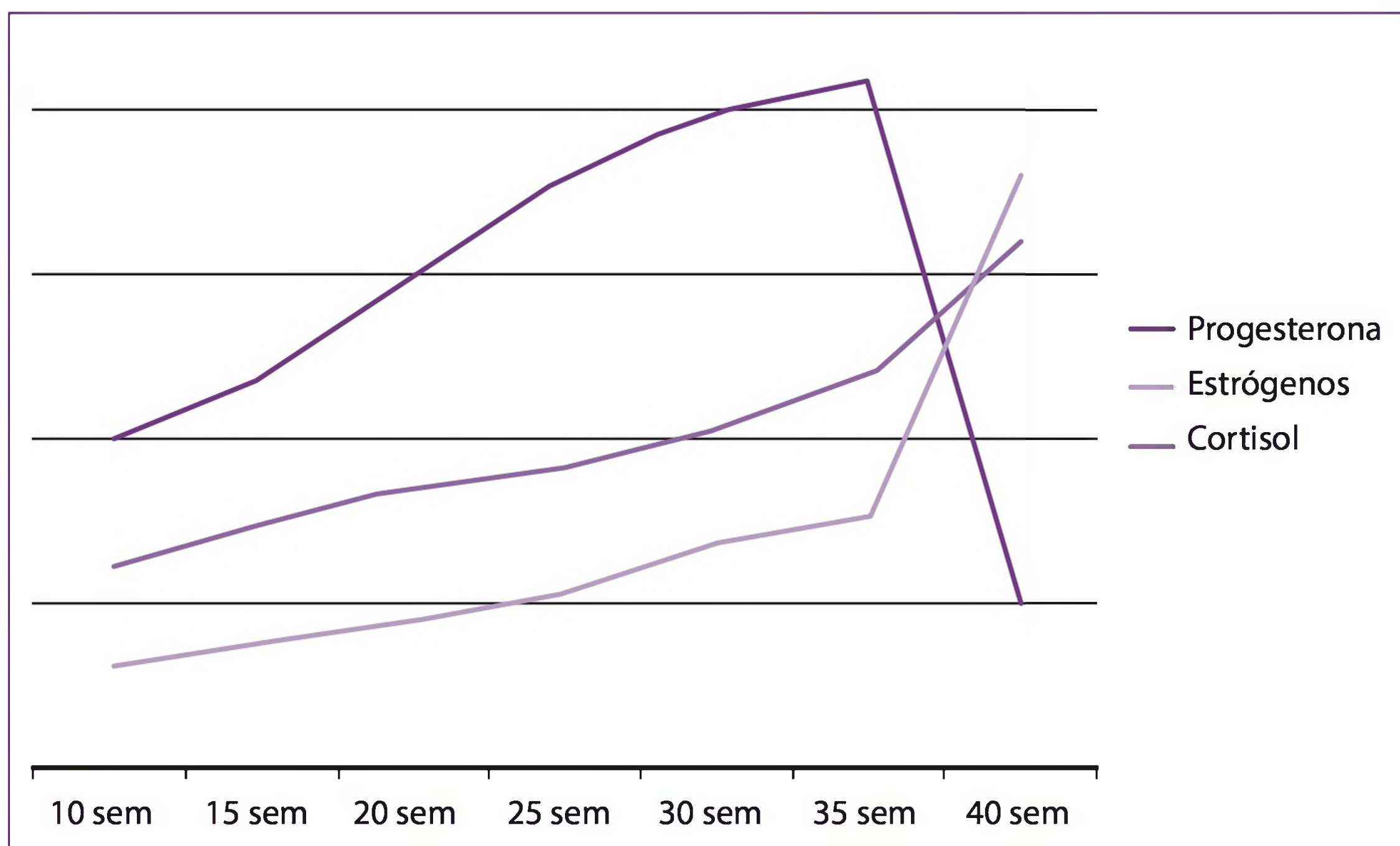
As principais funções dos estrógenos na gravidez estão descritos na Tabela 21.2.

**TABELA 21.2** Funções dos estrógenos na gravidez

- Aumentam o volume sanguíneo (fluxo sanguíneo uteroplacentário).
- Estimulam a síntese de PRL pela hipófise materna e bloqueiam a mesma nos receptores mamários, inibindo a lactogênese durante a gravidez.
- Efeito inotrópico positivo nas células miocárdicas com consequente aumento do débito cardíaco.
- Efeito hepático positivo na síntese de proteínas carreadoras de hormônios.
- Estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

PRL: prolactina.





**FIGURA 21.5** Notar as concentrações de progesterona e estrógenos na gravidez. Próximo ao parto, ocorre diminuição do bloqueio progestogênico miometrial e elevação dos estrógenos e cortisol, importantes hormônios relacionados com a parturição.

## HORMÔNIOS FETAIS

O feto é capaz de sintetizar cortisol, corticosterona e aldosterona independentemente do compartimento materno. Para isso, ele emprega o LDL-colesterol oriundo do fígado.

Os hormônios transportados ao feto são rapidamente sulfatados. É um mecanismo de defesa fetal, impedindo a atividade biológica de potentes esteroides porventura presentes na circulação fetal (exógenos ou endógenos). As sulfatases são comumente encontradas no tecido placentário e são eficientemente utilizadas quando esse órgão necessita de precursores hormonais fetais para a esteroidogênese. Quando há deficiência nas sulfatases placentárias, existirá também deficiência na síntese estrogênica com graves repercussões para o feto e na parturição.<sup>1,5</sup>

## SISTEMA ENDÓCRINO MATERNO

O organismo materno é sede de inúmeras modificações, desde o início da concepção até o parto. Após, há o retorno gradual endócrino e metabólico ao estado pré-gestacional. Os sistemas hipotalâmico, hipofisário, tireoidiano, paratireoidiano e adrenal maternos sofrem alterações no sentido de se adaptarem à unidade materno-fetal-placentária.

### Hipotálamo materno

O hipotálamo sintetiza diversos hormônios com função estimuladora, entre eles, o GnRH, CRH, hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) e TRH. Eles estão presentes na circulação portal em altas concentrações, onde exercem efeito biológico (sistema porta-hipofisário). Contudo, eles não são mensurados no plasma (circulação sistêmica) de mulheres não grávidas.



O GnRH (hipotalâmico) eleva-se durante a gravidez, mas o significado biológico ainda não foi elucidado. Não ocorre alterações significativas na síntese de TRH hipotalâmico materno, porém há síntese de TRH placentário, mas em níveis baixos.<sup>11</sup>

### ■ Hipófise materna

Há hipertrofia e hiperplasia dos lactotrofos, situados no lobo anterior da hipófise, o que determina aumento do volume (3 vezes maior) da glândula quando comparado ao de mulheres não grávidas. Seis meses após o parto, a glândula retorna ao tamanho pré-gravídico. Ocorre diminuição na liberação e síntese de gonadotrofinas, em resposta ao menor estímulo pelo GnRH. Há retrocontrole negativo, pois, na gravidez, têm-se altas concentrações de estrógenos, progesterona, inibina A e inibina B, promovendo inibição das gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH). Após a nidação, a hipófise materna não exerce função relevante para a evolução da gestação.

Ocorre elevação do HC hipofisário. Os valores iniciais de 0,5 a 7,5 ng/mL atingem um pico na 28ª/30ª semana de gravidez, oscilando entre 12 e 14 ng/mL.<sup>5,12</sup>

O ACTH e o TSH hipofisários praticamente não se alteram durante a gestação. Verifica-se elevação do ACTH placentário, provavelmente secundária ao aumento do CRH placentário. Consequentemente, podemos dizer que a gravidez é um estado de hipercortisolismo.<sup>5,13</sup>

Como vimos, os níveis de PRL elevam-se gradativamente até um pico durante o parto, com função de preparo das mamas para a lactação. A causa provável do aumento da PRL durante o ciclo gravídico é a elevação observada no estradiol. Após o parto, o estímulo fetal sobre a papila mamária seria o responsável pela manutenção da hiperprolactinemia fisiológica.

O hormônio estimulador de melanócitos (MSH) está presente na gravidez em níveis elevados. Esse aumento do MSH explica as alterações dermatológicas observadas em algumas gestantes, como a linha *nigra* e o cloasma gravídico.<sup>14</sup>

Os níveis de hormônio antidiurético (ADH) permanecem inalterados. Os níveis de ocitocina elevam-se progressivamente e auxiliam no processo de contratilidade uterina durante o parto. No pós-parto, coadjuvam na ejeção do leite.

### ■ Tireoide materna

As concentrações séricas de TSH alteram-se de forma discreta durante a gravidez. No início, devido ao estímulo do hCG, verificam-se níveis discretamente mais baixos de TSH, que logo retornam aos patamares habituais. O volume da glândula tireoide aumenta durante a gravidez. Os ácinos glandulares sofrem hipertrofia e hiperplasia. Ocorre, ainda, hipervascularização da glândula. Podemos encontrar aumento na síntese dos hormônios tireoidianos maternos (T4 e T3), secundário aos fatores estimuladores sintetizados na placenta, como o hCG e hCT. Com isso, o TSH hipofisário declina suavemente no 1º trimestre, em decorrência desses hormônios placentários. Na maioria das vezes, essa queda (e posterior normalização) do TSH não determina alterações clínicas.<sup>5</sup>

Como, na gravidez, há elevação considerável dos estrógenos, esses estimulam a síntese de proteínas hepáticas transportadoras de hormônios, principalmente a globulina ligadora de tiroxina (TBG). Com isso, o aumento dos hormônios tireoidianos identificado na gravidez não traz repercussões clínicas, uma vez que eles encontram-se ligados às proteínas transportadoras, mantendo as concentrações de T4 livre dentro dos limites da normalidade.



## ■ Paratireoide materna

O paratormônio (PTH) exerce efeito relevante na regulação da hipocalcemia. Na gravidez, percebe-se aumento na depuração do cálcio, determinando estímulo da glândula para corrigir a depleção do íon. Com isso, ocorre hiperplasia das paratireoides maternas, com elevação do PTH. O estabelecimento da hipocalcemia materna decorre da hemodiluição gravídica, do aumento da taxa de filtração glomerular e da transferência do íon para a osteogênese do feto (por mecanismo ativo).<sup>5</sup>

## ■ Pâncreas materno

Na gravidez normal, há hipertrofia e hiperplasia das ilhotas pancreáticas, aumento da insulina plasmática e alguma resistência à ação da insulina.

A partir do 2º trimestre, os níveis de insulina elevam-se. Contrariamente, os estrógenos, progestógenos, hPL e corticosteroides atuam limitando a ação da insulina (“resistência insulínica?”), provavelmente com efeito sobre os receptores celulares de insulina.

A elevação da insulina ocorre pelo aumento na sua produção, e o hormônio não atravessa a barreira placentária, pois é degradado por insulinasas. Essas particularidades determinam hipoglicemia, dita fisiológica, em gestantes, após jejum prolongado.

Na gestação, ocorre redução dos níveis de glucagon. Em grávidas, o transporte de glicose ao feto ocorre por difusão facilitada, o que pode determinar hipoglicemia materna, que será compensada com o aumento dos ácidos graxos como fonte energética, produzindo corpos cetônicos, prejudiciais ao feto. Isso explica a importância de uma dieta adequada durante a gravidez, com a ingestão de menores quantidades e intervalos igualmente menos esparsos.

## ■ Suprarrenal materna

Não verificam-se alterações volumétricas significativas nas glândulas adrenais da mãe, mas ocorre elevação sérica do cortisol materno. No 3º trimestre, esse aumento é triplicado quando comparado às não grávidas. Há crescimento no nível do ACTH e conseqüentemente, do cortisol. No entanto, também observa-se elevação da Globulina Carreadora de Cortisol (CBG), o que determinará aumento no cortisol total e efeito menos intenso no cortisol livre. Este último atravessa facilmente a placenta, ao contrário da fração conjugada às proteínas carreadoras. Possivelmente, o crescimento do nível do cortisol no organismo está associado às estrias observadas na gravidez.

Já o sistema renina-angiotensina-aldosterona está estimulado na gestação. Sabe-se que, na prenhez, há redução da reatividade vascular (vasodilatação e hipotensão) e diminuição da sensibilidade vascular à angiotensina II. Não existe, no entanto, nenhum sinal de hipopotassemia ou hipernatremia, e a pressão arterial, no 2º trimestre da gravidez, tende a ser menor quando comparada às pressões fora do ciclo gravídico. Parece haver redução da sensibilidade do sistema vascular materno à angiotensina.<sup>15</sup>

A síntese de andrógenos adrenais está discretamente aumentada em grávidas, e esses podem ser consumidos pela placenta para ocasionar a síntese de estrógenos.

## ■ ADAPTAÇÕES ENDOCRINOMETABÓLICAS DO ORGANISMO MATERNO

### ■ Metabolismo glicídico

O metabolismo glicídico, na gravidez, está direcionado à manutenção de níveis fisiológicos de glicose e aminoácidos necessários para o desenvolvimento fetal. Na gestação, há



hiperplasia das células beta do pâncreas, responsáveis pela síntese de insulina. Consequentemente, ocorre aumento da insulina. Tanto a insulina quanto os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) são importantes na regulação do metabolismo, na proliferação celular e no desenvolvimento dos tecidos.<sup>16</sup>

A PRL e o hPL aumentam o número de células beta pancreáticas na gravidez, elevando a síntese de insulina. Na gestação, tanto no jejum quanto no pós-prandial, os níveis de insulina são superiores quando comparados às mulheres não grávidas. Como consequência direta, verifica-se níveis mais baixos de glicose (10% a 20%) nesses mesmos momentos, secundários a maior armazenamento de glicogênio nos tecidos, maior utilização de glicose periférica, diminuição da síntese hepática de glicose e consumo constante de glicose pelo conceito.<sup>17</sup>

A “resistência insulínica (?)” materna resulta da maior síntese de hormônios placentários, como o hPL, a progesterona e o CRH (maior aporte de cortisol). Eles alteram a sensibilidade à insulina, por mecanismo ainda não totalmente compreendido.<sup>17</sup>

### ■ **Metabolismo lipídico**

O tecido adiposo era, recentemente, considerado um reservatório de energia e calorías. Hoje sabe-se que esse tecido é um importante órgão endócrino, que sintetiza diversas substâncias com funções autócrinas e parácrinas, denominadas adipocinas.<sup>18</sup>

Na gravidez, ocorre elevação dos triglicerídios, principalmente devido ao aumento da atividade da lipase hepática (elevação da síntese hepática de triglicerídios) e redução da atividade da lipoproteína lipase, resultando em diminuição do catabolismo do tecido adiposo. Também verifica-se crescimento no nível das apolipoproteínas A-I, AII e B.<sup>19,20</sup>

Essas alterações são importantes para a manutenção energética do binômio materno-fetal.

### **IMPORTANTE**

Altas concentrações de triglicerídios são utilizadas como fonte de energia materna, enquanto a glicose é consumida continuamente pelo feto.

No 2º trimestre da gravidez, observa-se acúmulo de gordura (energia), enquanto no 3º, haverá o consumo dessa energia armazenada.<sup>21</sup>

Leptina e adiponectina, pertencentes à família das adipocinas, são proteínas secretadas pelo tecido adiposo com ações no metabolismo, em processos inflamatórios, sistema cardiovascular e endócrino. A leptina é hormônio sintetizado pelo tecido adiposo e placenta e tem função no metabolismo da gordura. Verifica-se elevação da leptina na gravidez, principalmente no 2º trimestre (momento em que há acúmulo de energia pela mãe). Ainda não se conhece a verdadeira função da leptina na gestação. A adiponectina é produzida pelos tecidos adiposos materno e fetal. Tem função conhecida na regulação do metabolismo dos lipídios e da glicose. No curso da gravidez, os níveis de adiponectina decrescem com a evolução da mesma.<sup>22-24</sup>

### ■ **Metabolismo hidreletrolítico**

A retenção hídrica é fenômeno fisiológico na gravidez, tornando-se evidente nos edemas de membros inferiores, comuns em gestantes no 3º trimestre. A diminuição da



osmolaridade plasmática é uma das principais razões para a retenção de água. Esse edema está relacionado, também, com a ação do ADH.<sup>21</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speroff L & Fritz MA. The Endocrinology of pregnancy. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 8. ed. 2011. pp. 269-329.
2. Olvera-Sanchez S, Espinosa-Garcia MT, Monreal J et al. Mitochondrial heat-shock protein participates in placental steroidogenesis. *Placenta*. 2011; 32: 222-9.
3. Escobar JC, Carr BR. The protein kinase A pathway regulates CYP17 expression and androgen production in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2869-73.
4. Sanderson JT. Placental and fetal steroidogenesis. *Methods Mol Biol*. 2009; 550: 127-36.
5. Zugaib M. Endocrinologia e imunologia da gestação. In: Obstetrícia. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole, 2008. pp. 93-113.
6. Imperatore A, Florio P, Torres PB et al. Urocortin 2 and urocortin 3 are expressed by the human placenta, deciduas and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 288-95.
7. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 203-12.
8. Bani D. Relaxin as a natural agent for vascular health. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4: 515-19.
9. Gagnon A, Wilson RD. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2008; 217: 918-23.
10. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011; 96: 530-5.
11. Siler-Khodr TM, Khodr GS, Valenzuela G. Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone level in maternal circulation throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150: 376-9.
12. Dinç H, Esen F, Demirci A et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and postpartum: MR assessment. *Acta Radiol*. 1998; 39: 64-9.
13. Glinioer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid*. 1999; 9: 631-5.
14. Vaughan Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 233-41.
15. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G et al. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2001; 264: 182-5.
16. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1256-61.
17. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-Mouzon S et al. Gestational diabetes and insulin resistance: Role in short and long term implications for mother and fetus. *J Nutr*. 2003; 133: 1674-83.
18. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004; 89: 2548-56.
19. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V et al. Association of lipids levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201: 48.e1-4.
20. Ghio A, Bertolloto A, Resi V et al. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Adv Clin Chem*. 2011; 55: 133-53.
21. Heenan AP, Wolfe LA, Davies GA et al. Effects of human pregnancy on fluid regulation responses to short-term exercise. *J Appl Physiol*. 2003; 95: 2321-7.
22. McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK et al. Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 356-60.
23. Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR et al. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80: 8-15.
24. Elshoreya H, Steinberg F, Perry R et al. Serum adiponectin levels are significantly reduced during the second half of normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011; 38: 211-3.



GLÁUCIA M. F. S. MAZETO  
LAURA S. WARD

## INTRODUÇÃO

A ligação entre a glândula tireóidea e o sistema reprodutivo vem, há muito tempo, sendo relatada.<sup>1</sup> Na verdade, desde a primeira descrição de um caso de puberdade precoce relacionada com hipotireoidismo grave,<sup>2</sup> o interesse pela interação entre as disfunções da tireoide e as alterações reprodutivas tem sido crescente. Evidências derivadas de estudos experimentais e clínicos sugerem que os eixos hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT) e hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG) são fisiologicamente relacionados e agem em conjunto, como um sistema unificado, em várias condições patológicas. A constatação da presença de receptores específicos para o hormônio tireoidiano (HT) no ovário, os quais poderiam regular a função reprodutiva, bem como da influência dos estrógenos no eixo HHT, conduzem à ideia de uma relação recíproca entre as duas grandes vias endócrinas.<sup>3</sup> Por muito tempo, foi considerado que apenas o sistema reprodutor feminino (SRF) se relacionava com o HHT. Contudo, mais recentemente, inter-relações entre este e o sistema reprodutor masculino (SRM) têm sido evidenciadas.<sup>4</sup> Assim, alterações estruturais ou funcionais, em qualquer nível de um eixo, poderiam implicar manifestações clínicas atribuíveis ao outro, em ambos os sexos. Devido à elevada frequência e às repercussões que causam, neste capítulo serão abordadas, principalmente, as associações entre as disfunções tireoidianas, hiper e hipotireoidismo e as alterações da função reprodutiva.

## FISIOLOGIA DA INTERAÇÃO ENTRE AS FUNÇÕES TIREÓIDEA E REPRODUTIVA

Os HTs exercem efeito sobre praticamente todos os níveis do eixo HHG, influenciando na síntese e na secreção de praticamente todos os hormônios relacionados e no funcionamento de vários órgãos. Podem ainda agir sobre as concentrações séricas de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG),<sup>5</sup> impactando nas concentrações dos hormônios livres.

Em homens, os HTs podem influenciar nas concentrações séricas de gonadotrofinas, p. ex., agindo sobre a secreção de hormônio luteinizante (LH), nas de esteroides sexuais, alterando a testosterona biodisponível<sup>5</sup> e nas de prolactina.

Quanto às gônadas propriamente ditas, as 2 principais funções testiculares, a produção de espermatozoides, pelas células de Sertoli, e a síntese de androgênios, pelas células de Leydig, sofrem a ação dos HTs. Embora muitos fatores influenciem na



proliferação e na maturação das células de Sertoli, o HT parece representar um sinal hormonal importante para a sua proliferação durante o desenvolvimento testicular, afetando a população celular final e, conseqüentemente, o volume testicular e a produção de espermatozoides na vida adulta.<sup>6</sup> Os HTs podem estimular as células de Sertoli de forma clássica, por meio de receptores específicos localizados no núcleo,<sup>7</sup> ou de forma mais rápida, sugerindo ação não genômica.<sup>8</sup> Os HTs também influenciam na diferenciação, na proliferação e na função das células de Leydig, com ação direta sobre a síntese de esteroides por estas células, apresentando, assim, papel na produção androgênica.<sup>6</sup> Além de receptores para HTs, os testículos também apresentam receptores para hormônio estimulador da tireoide (TSH), cujo exato papel fisiológico ainda carece de definição mais clara.<sup>9</sup>

Os receptores para HT são ainda expressos em células penianas e de músculo liso do corpo cavernoso, o que sugere ação direta desses hormônios também sobre o pênis.<sup>10</sup>

Em mulheres, a exemplo do que ocorre nos homens, os HT influenciam nas concentrações séricas dos hormônios gonadotróficos, dos esteroides sexuais<sup>11</sup> e da prolactina.

As células ovarianas expressam receptores para HTs,<sup>12</sup> com indícios de que esses hormônios sejam importantes para a manutenção do ciclo ovariano,<sup>13</sup> e para TSH, sugerindo que o envolvimento entre os eixos tireoidiano e reprodutivo possa ser ainda maior.<sup>9</sup> O endométrio também apresenta receptores para HT e para TSH, os quais parecem funcionais,<sup>14</sup> sendo que os HTs apresentam efeitos relevantes sobre o desenvolvimento endometrial e do corno uterino,<sup>15</sup> indicando que o eixo HHT encontra-se diretamente envolvido com a fisiologia do útero.<sup>14</sup>

Mas é particularmente durante a gravidez, que a interação entre a tireoide e o SRF se torna mais evidente, com diversas mudanças ocorrendo na função tireoidiana, resumidas na Tabela 22.1.

**TABELA 22.1** Alterações fisiológicas consecutivas características da gravidez e sua influência sobre as dosagens hormonais e a função tireoidiana

Alteração fisiológica	Alteração de teste de função tiroidiana
↑ TBG e proteínas carregadoras	↑ T4 total e ↑ T3 total
↑ hCG no primeiro trimestre	↑ T4 livre e ↓ TSH
↑ volume plasmático	↑ pool orgânico de T4 e T3
↑ deiodase (da placenta- tipo III)	↑ degradação de T4 e T3 requerendo > produção hormonal
↑ volume glandular	↑ Tg
↑ depuração de iodo	↓ produção hormonal em áreas com déficit de iodo

hCG: gonadotrofina coriônica, TBG: globulina carreadora de hormônio tireoidiano, Tg: tireoglobulina, T3: triiodotironina, T4: tiroxina, TSH: tireotrofina.

A T4 circula no sangue ligado a proteínas séricas. Porém, é a sua forma livre, T4 livre (T4L), que apresenta ação hormonal. O hiperestrogenismo, tanto endógeno (gravidez) quanto exógeno (hiperestimulação ovariana), é acompanhado por um aumento



da globulina transportadora de tiroxina (TBG), que é a principal proteína carreadora da T4. Durante a gravidez, a concentração de TBG dobra, com aumento no número de sítios de ligação para a T4.<sup>16</sup> O processo resulta em elevação das concentrações séricas de T4 total (T4T), com as de T4L se mantendo normais. Ocorre ainda aumento no fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular, levando à depuração aumentada de iodo, e o metabolismo periférico dos hormônios da tireoide é modificado, essencialmente sob a influência da iodotironina deiodinase “tipo 3” placentária.<sup>16</sup> Finalmente, os HTs também podem ser transitoriamente aumentados durante o 1º trimestre de gestação por causa dos efeitos tireotróficos das elevadas concentrações séricas de hCG. No caso de uma tireoide com função ameaçada (quer seja por baixa ingestão de iodo na dieta e/ou doença autoimune e/ou tireoidectomia), os requisitos aumentados de HT não podem ser satisfeitos, e essa condição resulta, por sua vez, na diminuição das concentrações de T4L e no aumento compensatório nas de TSH.<sup>16</sup>

## ■ DOENÇAS DA TIREOIDE E DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO

Hiper e hipotireoidismo são os principais distúrbios da tireoide que podem exercer efeitos adversos sobre a reprodução feminina,<sup>11</sup> com todo o eixo HHG podendo ser afetado. No hipertireoidismo, podem ser observadas elevações das concentrações séricas de LH e FSH (os quais podem, todavia, não sofrer alteração), estradiol total (com o estradiol livre se mantendo inalterado), estrona, SHBG, testosterona,  $\Delta$ 4-androstenediona e di-hidroepiandrosterona (DHEA); bem como redução das concentrações de progesterona.<sup>11</sup> No hipotireoidismo, podem ser observadas reduções das concentrações de estradiol total (com o estradiol livre se mantendo normal), estrona, SHBG, testosterona (com a testosterona livre se mantendo normal),  $\Delta$ 4-androstenediona e progesterona, com LH e FSH se mantendo normais.<sup>11</sup> Além disso, hiperprolactinemia, com galactorreia, pode ocorrer em pacientes com hipotireoidismo primário,<sup>17</sup> provavelmente pela estimulação da prolactina provocada pelas elevadas concentrações de hormônio liberador do TSH (TRH).

A maturação sexual pode ser comprometida pela disfunção tireoidiana, com o hipotireoidismo podendo causar alterações no processo puberal, geralmente atraso, mas, ocasionalmente, resultando em pseudopuberdade precoce.<sup>2,3</sup>

Em mulheres adultas, as disfunções tireoidianas podem ser associadas a distúrbios menstruais. No hipertireoidismo, as manifestações mais comuns são a hipo e a oligomenorreia, embora aumento de sangramento também possa ocorrer.<sup>3,11</sup> O padrão menstrual pode ser alterado por ação direta dos hormônios da tireoide sobre os ovários, ou por ação indireta sobre a secreção de prolactina (PRL) e hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e sobre a produção de SHBG e de fatores de coagulação.<sup>16</sup> O hipotireoidismo, geralmente, está associado a ciclos menstruais anormais, com polimenorreia<sup>3</sup> e hipermenorreia.

Uma das alterações mais dramáticas do eixo HHG, provocada pelos distúrbios tireoidianos, em mulheres, é a infertilidade. Tanto a tireotoxicose como o hipotireoidismo, manifesto ou subclínico, têm sido associados à redução da fertilidade,<sup>11</sup> com ciclos anovulatórios ocorrendo frequentemente nas disfunções tireoidianas.<sup>3</sup>

Além das disfunções, também as doenças autoimunes da tireoide (DAIT) têm sido associadas à infertilidade feminina.<sup>11</sup> De fato, em mulheres inférteis, a prevalência de



DAIT é significativamente maior, especialmente na presença de endometriose ou síndrome dos ovários policísticos (SOP). Porém, as DAIT não parecem interferir com a implantação fetal normal.<sup>16</sup>

Além das alterações do SRF, anteriormente citadas, várias outras são associadas às doenças tireoidianas, como os tumores uterinos. A associação entre tumores fibroides e nódulos de tireoide foi relatada, sugerindo um papel do estrógeno em ambas as alterações.<sup>18</sup> Além disso, maior risco para alguns tumores malignos, particularmente sarcomas uterinos, na presença de doenças tireoidianas, principalmente bócio e hipertireoidismo de longa evolução, foi relatado em mulheres dinamarquesas, resultados que necessitariam ser confirmados por outros estudos.<sup>19</sup>

Lesões císticas ovarianas volumosas, consequentes à hiperestimulação gonadal, podem ocorrer em casos de hipotireoidismo grave, podendo levar a hemorragia intra-abdominal e sinal de Cullen. Nesses casos, a sequência de eventos que resulta em hiperestimulação ovariana não é clara. Ela poderia ser o resultado da interação das elevadas concentrações de TSH com o receptor de FSH. Poderia ainda ser devido ao estímulo das gonadotrofinas por concentrações elevadas de TRH,<sup>20</sup> apesar de, aparentemente, as concentrações de FSH não se encontrarem particularmente elevadas no hipotireoidismo primário de longa evolução, mesmo com a intensidade de estimulação gonadal.<sup>21</sup>

### ■ Doenças da tireoide e reprodução assistida

O resultado final da técnica de reprodução assistida (TRA) pode ser influenciado por uma série de fatores. Nesse contexto, tanto a presença de disfunções quanto de autoimunidade tireoidianas inspiram preocupação.

O hipotireoidismo, pela sua elevada frequência em mulheres na faixa etária reprodutiva e pela associação com resultados gestacionais adversos,<sup>22</sup> é a disfunção mais preocupante, inspirando ainda algumas controvérsias. Um dos pontos a ser esclarecido seria qual a concentração sérica pré-concepcional ideal de TSH neste grupo específico de pacientes. Recentemente, foi definido que o limite superior do TSH, no primeiro trimestre da gestação, seria de 2,5  $\mu\text{IU/mL}$ .<sup>22</sup> Michalakis *et al.* (2011), avaliando uma coorte de 1.231 mulheres submetidas à TRA, observaram que 23% apresentavam concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0  $\mu\text{IU/mL}$ . Nessas pacientes, os autores observaram que as concentrações pré-concepcionais mais elevadas de TSH foram associadas com reserva ovariana diminuída, mas não com resultados adversos da TRA ou da gravidez.<sup>23</sup> Por sua vez, Reh *et al.* (2010), avaliando pacientes submetidas à fertilização *in vitro*, não encontraram diferenças nas taxas de gestações clínicas, partos ou abortos, comparando-se os *cutoffs* de TSH de 2,5 e 4,5  $\text{mUI/L}$ .<sup>24</sup> Assim, o mérito de reduzir-se o TSH-alvo, previamente a TRA, permanece controverso.

A autoimunidade tireoidiana *per se* também parece representar um problema real para a reprodução assistida. Comparando-se mulheres com e sem DAIT, submetidas à TRA, taxas de gravidez semelhantes são obtidas, com as primeiras apresentando maior taxa de abortamento espontâneo no primeiro trimestre, mesmo quando o eutireoidismo estava presente antes da gravidez.<sup>16</sup>

Por outro lado, a hiperestimulação ovariana controlada (HOC), e a consequente e significativa elevação das concentrações séricas de estrógeno,<sup>11</sup> que ocorre no preparo para a TRA, tem impacto significativo sobre a função da tireoide, particularmente em mulheres com DAIT.<sup>16</sup> O aumento estrogênico é dependente do processo de HOC



utilizado, tornando-se particularmente significativo na sua maior complicação, a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO). Quando DAIT está presente inicialmente, o impacto da HOC sobre a função tireoidea é evidente, com aumento do TSH e diminuição da T4L, e sua magnitude depende das concentrações de TSH e T4L prévios à HOC. Nesses casos, pode ocorrer hipotireoidismo subclínico, o que poderia alterar o resultado da gravidez. Mulheres com suficiência de iodo e sem doença tireoidiana, geralmente, são capazes de aumentar a produção de HTs, em resposta ao estímulo adicional induzido pela HOC.<sup>11</sup>

Quanto ao hipertireoidismo, os estudos que avaliam a influência dessa disfunção sobre a TRA são escassos. Porém, considerando-se as repercussões do hipertireoidismo franco sobre a gestação e que o eutireoidismo deve ser atingido antes da concepção,<sup>22</sup> parece prudente proceder-se à resolução do mesmo antes da realização da TRA.

## ■ DOENÇAS DA TIREOIDE E GESTAÇÃO

As doenças tireoidianas acometem, principalmente, as mulheres, e as disfunções e a autoimunidade da glândula ocorrem particularmente naquelas em idade reprodutiva. De modo geral, tanto o hipo quanto o hipertireoidismo podem complicar a gestação, sendo o primeiro a disfunção mais frequentemente observada.<sup>11</sup>

Na gestação, assim como fora dela, as principais causas de hipotireoidismo, na presença de suficiência de iodo, são as DAIT, as quais podem, contudo, manifestar-se na forma de tireoidite crônica assintomática em 5% a 20% das grávidas.<sup>11</sup> Apesar da elevada prevalência das DAIT, um problema que não pode ser esquecido é a insuficiência de iodo nas gestantes. Gestantes com deficiência de iodo leve a moderada têm risco aumentado para o desenvolvimento de bócio, efeitos adversos sobre a função cognitiva da prole, com déficit de atenção e distúrbios de hiperatividade.<sup>22</sup> Os *guidelines* da American Thyroid Association, publicados em 2011, recomendam que grávidas e lactantes deveriam ingerir um mínimo de 250 mcg de iodo. Para tal, nos Estados Unidos, elas deveriam complementar sua dieta com suplementos diários, por via oral, contendo 150 mcg de iodo, na forma de iodeto de potássio.<sup>22</sup>

### IMPORTANTE

É importante ressaltar que, no Brasil, nem todos os polivitamínicos, normalmente indicados para as gestantes, contêm iodo em sua composição.

As consequências da hipofunção tireóidea materna sobre o resultado da gravidez podem ser diversos. O hipotireoidismo se associa a aumento da incidência de perda fetal<sup>3</sup> e outras morbidades, tanto gestacionais quanto para o concepto. Além do aborto espontâneo, o hipotireoidismo manifesto tem sido associado a aumento das taxas de parto prematuro e/ou baixo peso ao nascer, sofrimento fetal durante o parto e, talvez, também hipertensão induzida por gestação, descolamento placentário e morte fetal.<sup>22</sup> Apesar dos relatos das complicações, ainda existem algumas controvérsias na literatura, as quais poderão ser esclarecidas por estudos



bem-desenhados, prospectivos e com grande número amostral que se encontram em andamento.<sup>11</sup>

Além do hipotireodismo clássico, existe a possibilidade de hipotiroxinemia isolada, cujas causas ainda não estão completamente elucidadas, a qual poderia acometer aproximadamente 2% das gestantes. Seu papel não deve ser negligenciado, uma vez que existem relatos de associação com resultados gestacionais insatisfatórios.<sup>11</sup>

Quanto à tireotoxicose, as 2 principais causas, na gravidez, são a doença de Graves (DG), a qual é relativamente rara, mas potencialmente prejudicial, e a tireotoxicose gestacional transitória (TGT), relativamente mais comum, mas geralmente mais branda. A história natural da DG é alterada na gravidez, com tendência de exacerbação no primeiro trimestre, melhora espontânea no segundo e terceiro trimestres e risco de rebote no período pós-parto.<sup>11</sup>

Caso a tireotoxicose se mantenha descontrolada, particularmente durante o segundo e terceiro trimestres, várias complicações maternas e fetais podem ocorrer. Entre as complicações maternas, são relatadas maiores incidências de eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, arritmias cardíacas e crise tireotóxica.<sup>25</sup> Como complicações para o conceito, são referidas maiores taxas de abortamento, natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações fetais,<sup>25</sup> restrição de crescimento intrauterino e oligoâmnio.<sup>26</sup> Hipertireoidismo fetal/neonatal pode ocorrer como consequência da passagem transplacentária de TR-Ab estimulante materno. Pode tanto ocorrer em recém-nascidos de mulheres com DG em atividade quanto naquelas que obtiveram cura definitiva da doença – por cirurgia ou iodo radioativo (<sup>131</sup>I) –, mas que mantiveram elevados títulos de TR-Ab. Seu diagnóstico é, geralmente, baseado na presença de taquicardia fetal, idade óssea acelerada e retardo do crescimento intrauterino.<sup>11</sup>

## ■ DOENÇAS DA TIREOIDE E DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO MASCULINO

Como nas mulheres, hiper e hipotireoidismo também podem afetar a função reprodutiva masculina, provocando alterações tanto nas concentrações hormonais, quanto nos vários componentes e processos do SRM. A tireotoxicose pode estar associada a elevações das concentrações séricas de LH e FSH (os quais podem, porém, estar inalterados), testosterona (total e biodisponível, com a livre se mantendo inalterada), DHEA, SHBG e estradiol (total e livre).<sup>11</sup> Pode ainda ser observada redução da resposta da PRL ao TRH e da variação da testosterona após estímulo com hCG.<sup>5</sup> No hipotireoidismo, são relatadas diminuições nas concentrações séricas de testosterona (total e livre), SHBG (a qual pode, porém, encontrar-se inalterada),  $\Delta$ 4-androstenediona e DHEA, com as de LH e FSH mantendo-se dentro da faixa de normalidade.<sup>11</sup>

A fertilidade também pode ser comprometida em homens com disfunção tireoidiana. Pacientes com hipertireoidismo podem apresentar anormalidades nos parâmetros seminais, como astenospermia,<sup>5,11</sup> hipospermia, oligospermia, necrospermia<sup>5</sup> e teratospermia (anormalidades na morfologia espermática).<sup>5,11</sup>

Além da redução na fertilidade, pacientes com hipertireoidismo podem apresentar outras manifestações clínicas de hipogonadismo, como ginecomastia e redução do volume testicular.<sup>5</sup>



A alteração nas concentrações de HT pode ainda repercutir, direta ou indiretamente, sobre a função sexual masculina. Tanto o hipo quanto o hipertireoidismo têm sido associados à disfunção erétil.<sup>11</sup>

## ■ DIAGNÓSTICO DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

O diagnóstico das disfunções tireoidianas é baseado na presença de suspeita clínica, a qual é confirmada pelos resultados de exames laboratoriais, ou pela realização de rastreamento em grupos específicos de pacientes.

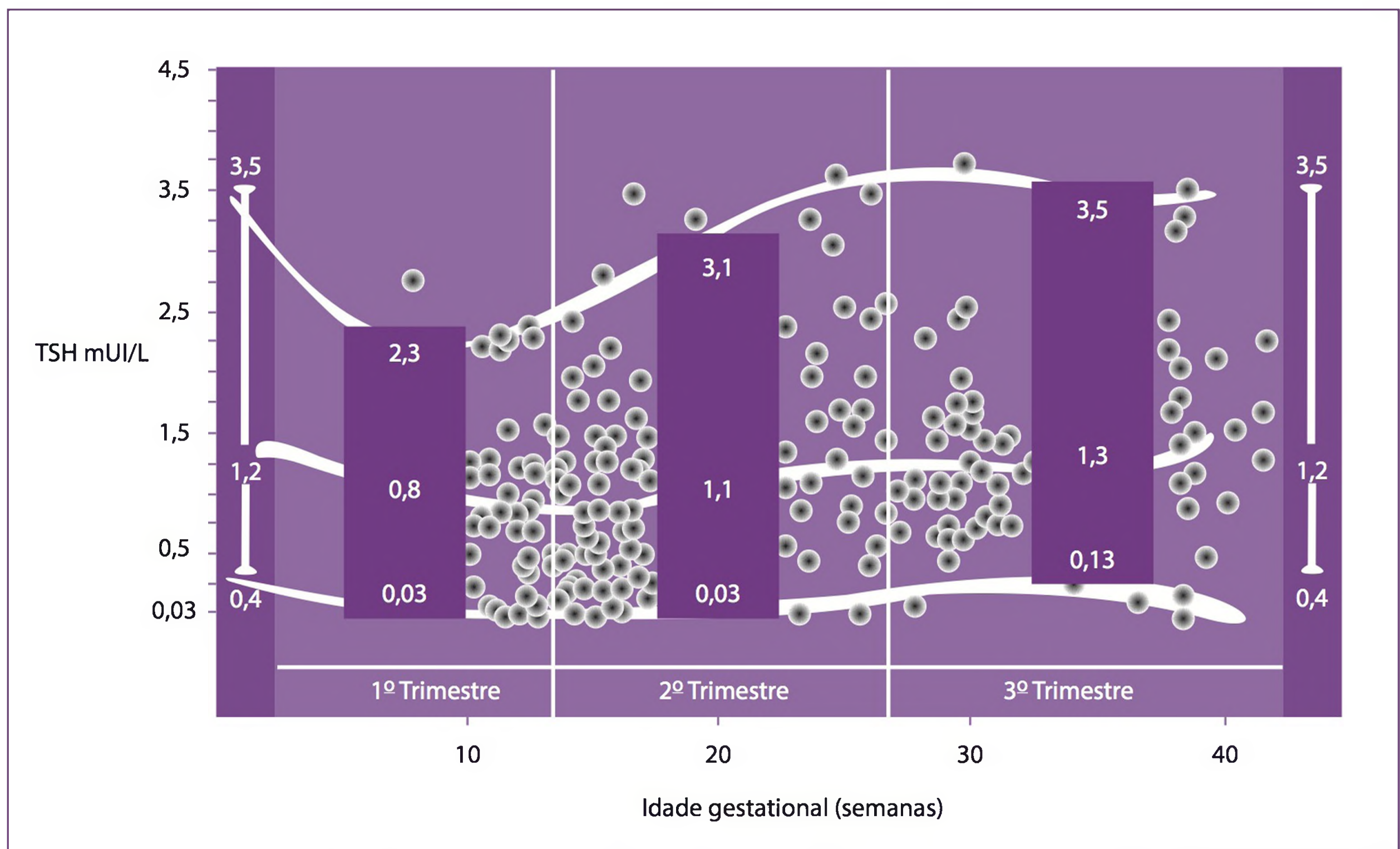
O quadro clínico clássico do hipotireoidismo é de cansaço, sonolência, perda de concentração, diminuição da memória, intolerância ao frio, constipação, depressão, ganho de peso, aumento de volume da tireoide, menstruações irregulares, síndrome do túnel do carpo, déficit de audição, pele seca, unhas quebradiças, tendência ao edema, particularmente ao palpebral e pretibial não compressivo, bradicardia, pressão alta e alteração do reflexo de Aquiles. Embora o quadro clínico possa sugerir o diagnóstico, como grande parte das manifestações citadas se constituem em queixas comuns na prática clínica, este deveria ser confirmado pela detecção de concentrações séricas reduzidas de T4L e elevadas de TSH. Caso as concentrações de T4L estejam normais e as de TSH elevadas, configura-se o quadro de hipotireoidismo subclínico.<sup>27</sup> Quando a dosagem do TSH é realizada pelo método de ensaio imunométrico não isotópico (IMA), a faixa de normalidade fica em torno de 0,2 a 4,5 mIU/L.<sup>28</sup> A investigação da etiologia do hipotireoidismo pode ser realizada pela dosagem sérica de anticorpo anti-TPO, uma vez que a causa mais frequente do distúrbio é a tireoidite de Hashimoto.

Como, mesmo na ausência de sinais e sintomas típicos da disfunção tireóidea, o hipotireoidismo pode ser associado a distúrbios do sistema reprodutivo, conforme já relatado anteriormente, justifica-se, em algumas situações, a realização de rastreamento laboratorial. Enquanto o diagnóstico propriamente dito pode ser realizado, de forma custo-efetiva, pela dosagem de T4L e TSH, o rastreamento poderia ser feito, inicialmente, apenas pela dosagem do TSH.<sup>27</sup>

Em mulheres, o diagnóstico precoce da disfunção tireoidiana e, consequentemente, seu tratamento, reduzem a incidência de alterações do SRF, como as menstruais.<sup>11</sup> Assim, mulheres em idade fértil, que apresentem distúrbios menstruais, infertilidade e/ou galactorreia,<sup>27</sup> bem como meninas com puberdade precoce<sup>2</sup> ou atrasada deveriam ser investigadas bioquimicamente para hipotireoidismo. Além disso, é aconselhável avaliar a função e a presença de autoimunidade tireoidiana em mulheres inférteis que serão submetidas à TRA, previamente ao procedimento e, nos casos em que for detectada DAIT, o acompanhamento da função tireoideana após a HOC e durante a gravidez.<sup>16</sup> Uma vez que o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto tenha sido instituído, não haveria a necessidade do acompanhamento laboratorial das concentrações séricas de anticorpos anti-tireoidianos.

Quanto à detecção de hipotireoidismo na gestação, é fundamental que sejam utilizados intervalos de referência do TSH específicos para a gravidez devido às alterações hormonais fisiológicas representadas nas Figuras 22.1 e 22.2.

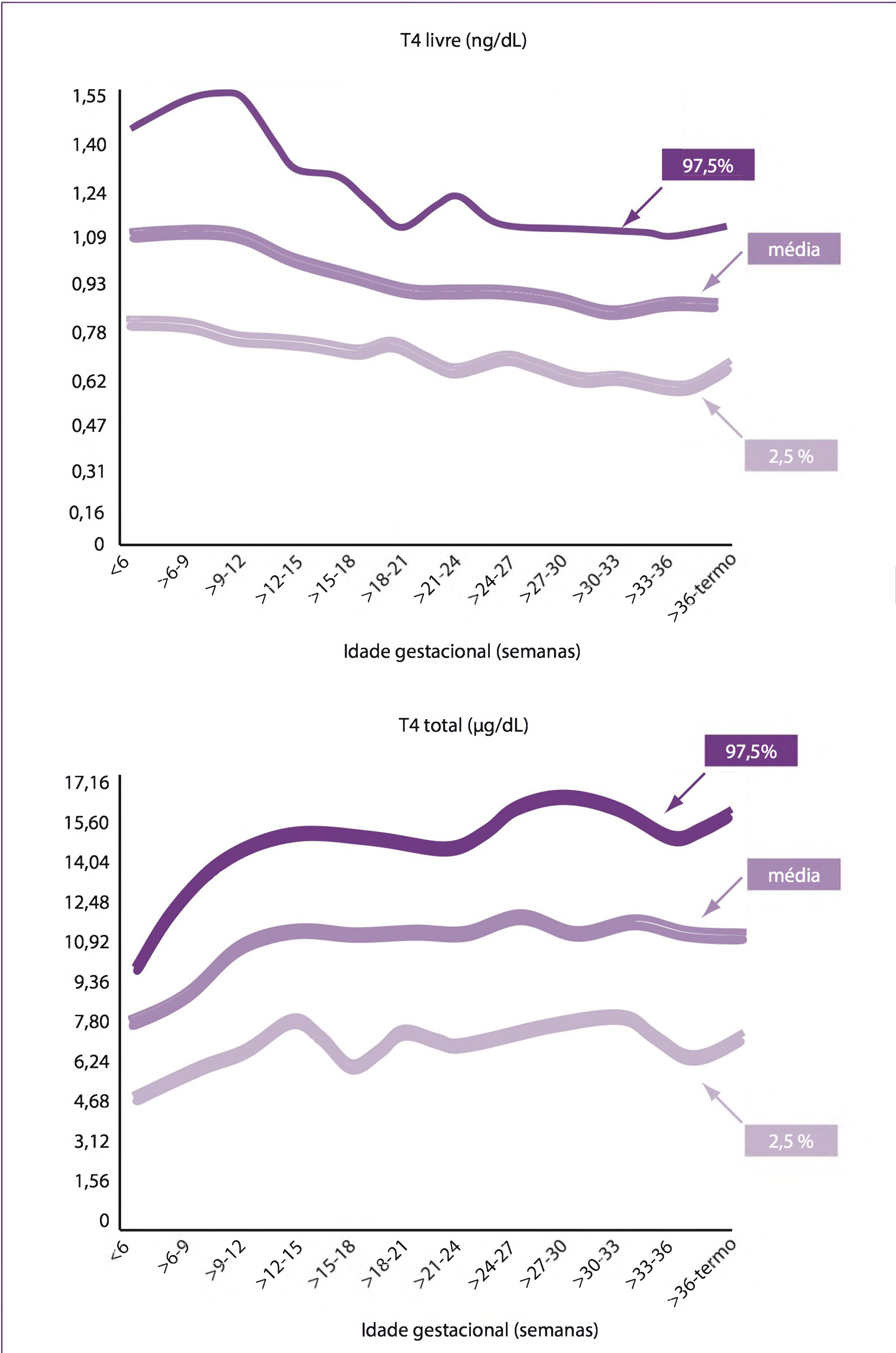




**FIGURA 22.1** Evolução das concentrações séricas de TSH durante a gestação.<sup>29</sup>

São consideradas portadoras de hipotireoidismo manifesto as gestantes com concentrações elevadas de TSH (maiores que 2,5 mIU/L) e reduzidas de T4L e aquelas com TSH de 10 mIU/L ou mais, independentemente das concentrações de T4L. O hipotireoidismo subclínico é definido como TSH entre 2,5 e 10 mIU/L com concentração de T4L normal.<sup>22</sup> Caso as concentrações de T4L estejam reduzidas e as de TSH inapropriadamente normais, as possibilidades de hipotireoidismo central ou hipotiroxemia isolada devem ser lembradas. Grande parte das mulheres com hipotireoidismo manifesto sabe de seu problema e se encontra em tratamento com levotiroxina. Por outro lado, no caso do hipotireoidismo subclínico, o qual é mais frequente que o manifesto, a maioria das pacientes não tem o diagnóstico e não será facilmente diagnosticada, a menos que um procedimento de rastreamento seja realizado.<sup>11</sup> Apesar disso, a Associação Americana de Tireoide, em seus últimos *guidelines*, concluiu que não há evidências suficientes para recomendar contra ou a favor do rastreamento universal por meio do TSH no início da gestação. A sociedade recomenda que todas as gestantes sejam inqueridas, na primeira consulta de pré-natal, sobre histórico de doença tireoidiana e/ou uso de levotiroxina ou drogas antitireoidianas, indicando a investigação laboratorial apenas para mulheres com elevado risco de hipotireoidismo manifesto. Esse grupo inclui aquelas com: história de disfunção ou de cirurgia de tireoide prévia, idade maior que 30 anos, sintomas de disfunção da tireoide ou a presença de bócio, positividade para anti-TPO, diabetes do tipo 1 ou outras desordens autoimunes, história de parto prematuro ou aborto espontâneo, história de radiação de cabeça ou pescoço, história familiar de disfunção tireoidiana, obesidade mórbida, uso de amiodarona ou lítio, história de administração recente de contraste radiológico iodado, infertilidade ou residência em uma área de conhecida insuficiência, de moderada a grave, de iodo.<sup>22</sup> Porém, o rastreamento de alterações tireoidianas apenas em gestantes de risco ainda é controverso, com dúvidas, inclusive, sobre qual seria o exame de escolha para a avaliação.





**FIGURA 22.2** Evolução das concentrações séricas de T4T e T4L durante a gestação (modificado de Stricker *et al.*, 2007).<sup>30</sup>



O quadro clínico clássico do hipertireoidismo é de ansiedade, nervosismo, irritabilidade, fadiga, fraqueza muscular, bócio, emagrecimento, insônia, sudorese excessiva, palpitação, taquicardia, taquiarritmias atriais, intolerância ao calor, pele quente e sedosa, tremores, pressão arterial divergente, hiper-reflexia, retração palpebral, alterações menstruais, hiperfagia, hiperdefecação, exoftalmia,<sup>31</sup> mixedema pré-tibial e acropaquia. Os últimos 3 sinais clínicos são indicativos de que o hipertireoidismo é causado pela DG. O diagnóstico da tireotoxicose é confirmado pelas concentrações séricas reduzidas de TSH e elevadas de T4L. O hipertireoidismo subclínico se caracteriza por concentrações suprimidas de TSH e normais de HTs. Caso não haja evidências clínicas de DG, a captação elevada de <sup>131</sup>I confirmará que a tireotoxicose é devida à hiperfunção tireoidiana, cuja principal causa é a DG. Uma forma alternativa para diagnosticar a DG é a dosagem de TRAb, a qual poderia ser realizada em situações nas quais a captação de <sup>131</sup>I não seja disponível ou não possa ser utilizada, como na gestação e durante o aleitamento.<sup>32</sup>

Apesar de o quadro clínico do hipertireoidismo parecer dramático, algumas vezes ele se mostra frustrante. Além disso, as manifestações clínicas podem ser confundidas com outras morbidades, não tireoidianas. Assim, ao investigar-se a função tireoidiana em situações de alterações da maturação sexual, menstruais e infertilidade, previamente ou não à TRA, pode-se chegar à conclusão de que existe hipertireoidismo associado ao distúrbio do SRF.

Na gestação, a história e/ou o quadro clínico de tireotoxicose, a presença de hiperemese gravídica ou ainda as indicações para o rastreamento de disfunção tireoidiana citadas anteriormente, devem resultar em investigação da função da glândula. No primeiro trimestre, a presença de concentrações suprimidas de TSH podem indicar tanto a presença de TGT, quadro normalmente brando e autolimitado, quanto de outras causas mais graves de hipertireoidismo, como a DG. A realização de exame físico e anamnese cuidadosos, com dosagens de T4L e, eventualmente, de T3 e TRAb, podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Exames com <sup>131</sup>I não devem ser solicitados na gestação.<sup>22</sup> Os casos de gestantes com DG, mesmo que já tratadas de forma definitiva e em eutireoidismo atual, devem ser submetidos a dosagem de TRAb com 20 a 24 semanas de gestação, pois a presença de títulos elevados desse anticorpo é relacionada com a ocorrência de DG fetal e neonatal.<sup>22</sup>

Em homens, considerando-se as alterações do SRM associadas às disfunções tireoidianas, relatadas anteriormente, a função tireoidiana deveria ser avaliada nos casos com infertilidade, disfunção erétil e ginecomastia.

## ■ INDICAÇÃO DE TRATAMENTO DAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

O hipotireoidismo franco, clínico e/ou laboratorial, em homens e mulheres, em geral, deve ser tratado. Se a disfunção tireoidiana for associada a distúrbios reprodutivos, os mesmos poderiam apresentar regressão. Em mulheres com hipotireoidismo e alterações menstruais e/ou dificuldade para conceber, p. ex., o tratamento da disfunção tireoidiana pode reverter as alterações menstruais e melhorar a fertilidade.<sup>16</sup>

Em mulheres inférteis que serão submetidas à TRA, o hipotireoidismo franco deve ser tratado antes da realização do procedimento. Além disso, pacientes com hipotireoidismo subclínico, que recebem tratamento com levotiroxina previamente à TRA, podem apresentar maior viabilidade dos embriões,<sup>33</sup> menor taxa de aborto, com maiores taxas de gravidez e parto, do que as não tratadas, sugerindo que a suplementação com levo-



tiroxina deveria ser recomendada também nestes casos.<sup>34</sup> Na reprodução assistida, na presença de DAIT (em pacientes que já se encontram ou não em tratamento com levotiroxina), antes de iniciar o procedimento de HOC, é aconselhável manter as concentrações séricas de TSH abaixo de 2,5 mIU/L e monitorar rigorosamente os testes de função da tireoide. Em mulheres com concentrações séricas de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L, sem tireoidectomia ou DAIT prévias, propõe-se a monitorização da função tireóidea após a HOC. A administração de levotiroxina deve ser iniciada em caso de TSH acima de 2,5 mIU/L, na presença de DAIT. Além disso, aumento na dose de levotiroxina deve ser considerado nas mulheres que já estão em terapia de substituição, com o objetivo de obter concentração de TSH abaixo de 2,5 mIU/L, antes da HOC, pois esse procedimento aumenta as exigências de HT.<sup>11</sup>

Na gestação, deverão ser tratadas as mulheres com TSH acima dos limites de referência trimestre-específicos, com T4L diminuído, aquelas com TSH acima de 10 mIU/L, independentemente da concentração de T4L e as com hipotireoidismo subclínico e positividade para anticorpo anti-TPO.<sup>22</sup> A Tabela 22.2 resume os principais efeitos do hipotireoidismo sobre a gestação.

**TABELA 22.2** Complicações maternas associadas ao hipotireoidismo<sup>35</sup>

Complicações maternas	Referência
Aborto	Roti <i>et al.</i> , 1996; <sup>36</sup> Glinoeer, 1997; <sup>37</sup> Montoro, 1997 <sup>38</sup>
Doença hipertensiva da gestação	Roti <i>et al.</i> , 1996 <sup>36</sup>
Parto prematuro	Montoro, 1997 <sup>38</sup>
Anemia	Roti <i>et al.</i> , 1996 <sup>36</sup>
Descolamento prematuro de placenta	Mestman, 2004 <sup>35</sup>
Hemorragia no pós-parto	Roti <i>et al.</i> , 1996 <sup>36</sup>
Complicações fetais	Roti <i>et al.</i> , 1996 <sup>36</sup>

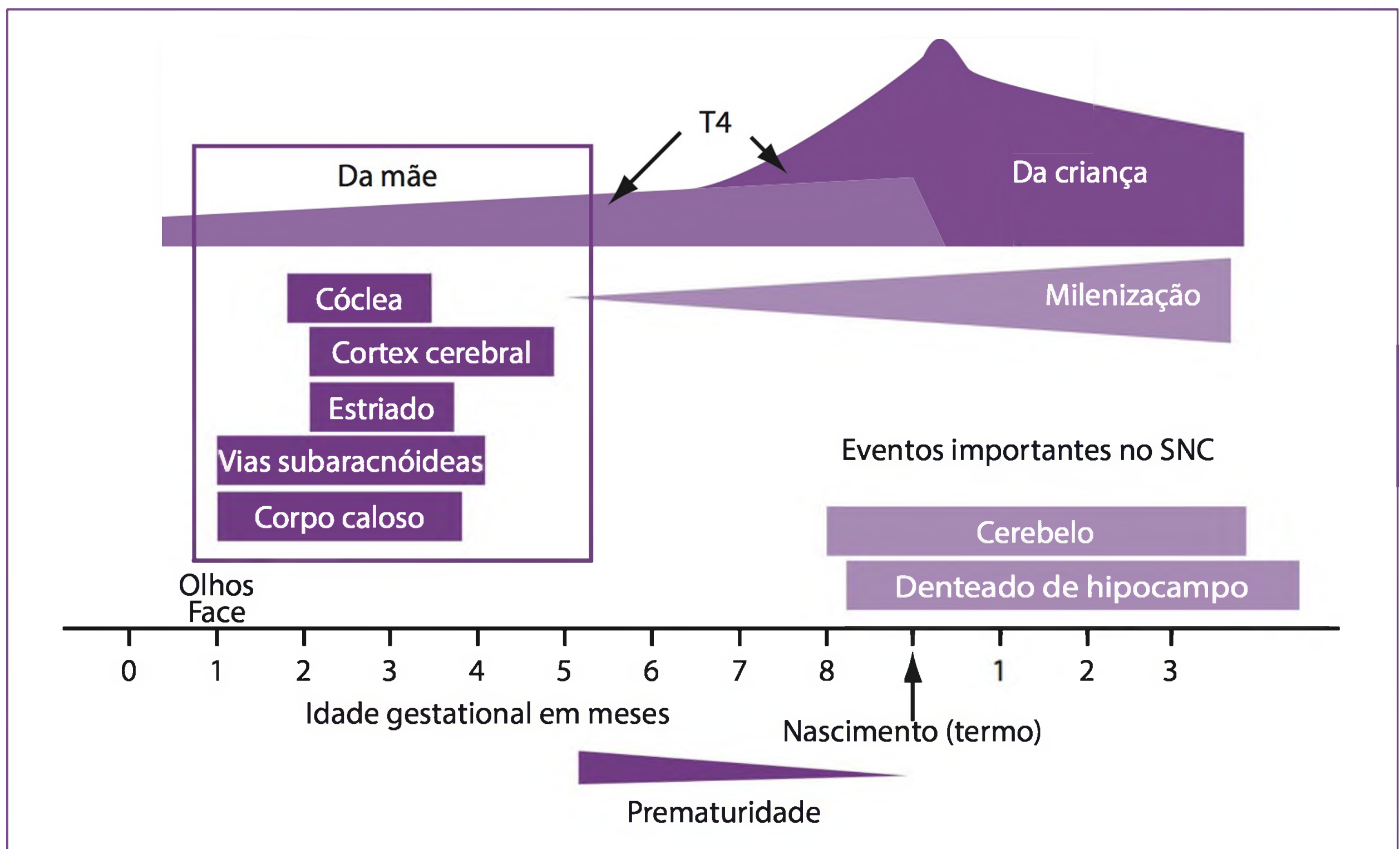
É importante lembrar que o hipotireoidismo materno está associado a profundas alterações de desenvolvimento de sistema nervoso central (SNC) e rebaixamento de nível de inteligência do conceito, o qual depende fundamentalmente dos níveis hormonais maternos para seu desenvolvimento durante as críticas primeiras semanas de gestação, como resume a Figura 22.3.

Permanece controverso se a medicação deveria ser introduzida, durante a gestação, em mulheres eutireoidianas com DAIT. Até o momento, há falta de ensaios clínicos concluídos, adequadamente desenhados, randomizados, para elucidar a controvérsia.<sup>16</sup>

Homens com distúrbios reprodutivos e hipotireoidismo, quando tratados com levotiroxina, também apresentam melhora das queixas relativas ao SRM. As anormalidades na morfologia espermática e a disfunção erétil melhoram ou normalizam quando o eutireoidismo é restaurado.<sup>11</sup>

O tratamento do hipotireoidismo não costuma apresentar contraindicações na faixa etária reprodutiva. Porém, recomendam-se cuidados específicos na instituição do tratamento em casos associados a insuficiência adrenal, coronariopatia e em pacientes idosos.





**FIGURA 22.3** Influência dos hormônios tireoidianos na maturação das estruturas cerebrais fetais.<sup>39</sup>

O hipertireoidismo franco, clínico e/ou laboratorial, devido às morbidades que acarreta, também deve ser tratado. Com relação ao hipertireoidismo subclínico, o tratamento ainda é controverso. Os *guidelines* da American Thyroid Association e da American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce, publicados em 2011, recomendam que, na presença de TSH < 0,1 mU/L, o tratamento deveria ser fortemente considerado em todos os indivíduos com 65 anos ou mais de idade, em mulheres na pós-menopausa que não estão em uso de estrogênios ou bisfosfonatos, em pacientes com fatores de risco cardíaco, doenças do coração ou osteoporose e em indivíduos com sintomas de hipertireoidismo. Quando o TSH permanecer persistentemente abaixo do limite inferior do normal, mas  $\geq 0,1$  mU/L, o tratamento deveria ser considerado em indivíduos com 65 anos de idade ou mais e em pacientes com doença cardíaca ou sintomas de hipertireoidismo.<sup>32</sup>

A abordagem terapêutica de mulheres com hipertireoidismo gestacional depende da gravidade dos sintomas. A TGT não demandaria tratamento específico. Já a DG, quando com hipertireoidismo franco, deveria ser tratada. Por outro lado, o tratamento não é indicado no hipertireoidismo subclínico, uma vez que esta condição não tem sido associada à evolução gestacional desfavorável.<sup>22</sup>

Em homens com hipertireoidismo e alterações do SRM, a correção do hipertireoidismo, com o tratamento, pode restabelecer vários aspectos da função reprodutiva, como a função erétil.<sup>11</sup>

Quanto às contraindicações para o tratamento do hipertireoidismo, estas podem existir em relação a determinada modalidade terapêutica em particular. Assim, a utilização do  $^{131}\text{I}$  é contraindicada na gravidez, na lactação, no câncer de tireoide coexistente ou na suspeita de câncer de tireoide, em indivíduos incapazes de cumprir as diretrizes de segurança de radiação e em mulheres que planejam gestação dentro de 4 a 6 meses.<sup>32</sup> As drogas antitireoidianas são contraindicadas em pacientes que já apresentaram reações adversas graves com as mesmas e, no 1º trimestre da gravidez,



o uso de metimazol é contraindicado, devendo-se dar preferência ao propiltiouracil.<sup>32</sup> Quanto à tireoidectomia, a contraindicação é a associação com comorbidades graves, como doença cardiopulmonar, fase terminal de câncer ou outras doenças debilitantes. A gravidez é uma contraindicação relativa. Nessa situação, a tireoidectomia só deve ser realizada quando o controle rápido do hipertireoidismo é necessário e as medicações antitireoidianas não podem ser usadas. Deve ser evitada, particularmente, no primeiro e terceiro trimestres, devido aos efeitos teratogênicos associados aos agentes anestésicos e ao aumento do risco de perda fetal, no primeiro, e do risco de parto prematuro, no terceiro trimestre.<sup>32</sup>

■ **Abordagem terapêutica do paciente com disfunção tireoidiana**

O tratamento do hipotireoidismo deve ser realizado com levotiroxina sódica por via oral, em doses que variam, no adulto jovem, entre 1,2 a 1,7 mcg/kg de peso/dia. No caso do hipotireoidismo subclínico, doses diárias totais em torno de 25 mcg a 50 mcg poderiam ser suficientes. A tomada da medicação deve ser pela manhã, em jejum, pelo menos 30 min antes do café da manhã, com água. Vitaminas, suplementos e outros medicamentos não devem ser ingeridos conjuntamente ou próximos da tomada da levotiroxina. Nos pacientes com antecedentes cardiovasculares, o tratamento deve ser instituído com cautela, iniciando-se com doses entre 12,5 µg a 25 µg por dia, aumentando 25 µg a cada 4 semanas, até a dose suficiente para normalização do TSH.<sup>40</sup>

A avaliação laboratorial deve ser realizada em 6 a 8 semanas após atingir-se a dose plena da levotiroxina. O objetivo do tratamento é normalizar as concentrações séricas de TSH. Na gestação, a normalização deve levar em consideração os intervalos de referência trimestre-específicas (primeiro trimestre: 0,1-2,5 mUI/L; segundo trimestre: 0,2-3,0 mUI /L; terceiro trimestre: 0,3-3,0 mUI /L).<sup>22</sup> A Tabela 22.3 sugere doses para início de tratamento e para ajuste de dose.

**TABELA 22.3** Sugestão de parâmetros para a dose plena inicial e para posteriores reajustes de levotiroxina para a gestante. Note que o reajuste é feito pelo peso medido no momento desse reajuste

TSH	Dose plena inicial	Dose de reajuste
< 10 µU/mL	1 µg/kg de peso atual/dia ou 50µg/dia	25 - 50 µg/dia
Entre 10 e 20 µU/mL	1,5µg/kg de peso atual/dia ou 100 µg/dia	50 - 75 µg/dia
> 20 µU/mL	2 µg/kg de peso atual/dia ou 150 µg/dia	75 - 100 µg/dia

Pacientes com hipertireoidismo manifesto por DG podem ser tratados com <sup>131</sup>I, tireoidectomia ou drogas antitireoidianas (DAT), de preferência em um serviço especializado nesse tipo de distúrbio. A opção por uma ou outra modalidade de tratamento vai depender do paciente, da presença de comorbidades, da disponibilidade e da resposta ao método terapêutico. O <sup>131</sup>I é o tratamento inicial preferido nos Estados Unidos, apresentando boa resposta com relação ao controle do hipertireoidismo, com elevada taxa de evolução para hipotireoidismo, mas, como já referido, exige um período posterior à aplicação em que se evite gravidez por 6 meses A tireoidectomia é preferencialmente indicada nos casos de bólios volumosos e na suspeita de neoplasia associada.



No Brasil, em geral, as DAT são indicadas para o tratamento inicial da DG, principalmente nos casos de bócio pequenos, na gestação e em crianças e adolescentes.<sup>31</sup> Existem 2 DAT disponíveis no Brasil, o metimazol (Mz) e o propiltiouracil (PTU). Se as DAT são escolhidas para a terapia, o Mz deve ser a droga de escolha, exceto no primeiro trimestre da gestação, na crise tireotóxica e nas reações menores ao Mz (em pacientes que recusam o  $^{131}\text{I}$  e a cirurgia), uma vez que o PTU tem sido associado à grave hepatotoxicidade.<sup>32</sup> As doses iniciais para o tratamento podem variar de 10 a 40 mg/dia de Mz (em uma única tomada) ou 100 mg a 400 mg/dia de PTU (divididos em 3 tomadas), dependendo da gravidade do caso. Com o controle da tireotoxicose, estas podem ser regredidas para uma dose de manutenção de 5 mg a 10 mg/dia de Mz ou 50 mg a 100 mg/dia de PTU. A DAT deve ser mantida por 12 a 18 meses e, então, ser regredida ou retirada.<sup>32</sup>

Quando as manifestações clínicas da tireotoxicose apresentam-se muito intensas, o tratamento sintomático com betabloqueadores poderia minimizá-las. Assim, drogas como o propranolol, em doses de 10 mg a 40 mg cada 6 h, 8 h<sup>32</sup> ou 12 h, ou atenolol 25 mg a 100 mg 1 a 2 vezes ao dia,<sup>32</sup> poderiam ser utilizadas.

Em grávidas, a abordagem mais adequada do hipertireoidismo gestacional associado à hiperemese gravídica inclui terapia de suporte com controle dos vômitos, manejo da desidratação e, se necessário, hospitalização. As DAT não são recomendadas em casos de TGT.<sup>22</sup> Quanto às outras causas de tireotoxicose, o ideal é que as mulheres com hipertireoidismo estejam em eutireoidismo antes de tentar a gravidez. Durante a gestação, o PTU é a DAT preferida no primeiro trimestre, de modo que, se a paciente estiver em uso de Mz, a medicação deverá ser mudada para PTU nessa fase. Após o primeiro trimestre, considerando-se os efeitos colaterais relacionados com o PTU, a mudança para o Mz deve ser considerada.<sup>22</sup> As doses da medicação dependem da gravidade dos sintomas e da intensidade da hipertiroxinemia. Em geral, as doses iniciais de Mz ficam em torno de 5 mg a 15 mg/dia e as de PTU, de 50 mg a 300 mg/dia, em doses divididas.<sup>22</sup> O propranolol, em doses de 20 mg a 40 mg cada 6 h a 8 h<sup>22</sup> ou 40 mg cada 12 h, poderia ser utilizado para o controle das manifestações adrenérgicas. Porém, esta droga deveria ser utilizada pelo menor tempo possível, devido às possíveis consequências fetais e neonatais, particularmente a restrição de crescimento intrauterino, a bradicardia fetal e a hipoglicemia neonatal.<sup>41</sup> Durante o seguimento, a T4L e o TSH devem ser monitorados a cada 2 a 6 semanas, com a T4L sendo mantida no limite superior ou moderadamente acima da faixa de normalidade,<sup>22</sup> com a utilização da menor dose possível de DAT. Mais estudos são necessários para avaliar a validade das recomendações feitas pelas várias sociedades médicas americanas, para minimizar potenciais efeitos teratogênicos e colaterais do uso de tais drogas.<sup>11</sup> A tireoidectomia, para tratamento do hipertireoidismo por DG, é raramente indicada na gestação. Porém, a cirurgia poderia ser necessária em casos de alergias graves ao Mz e ao PTU, em pacientes necessitando de doses extremamente elevadas de DAT e naquelas que não aderem à terapia medicamentosa. Caso necessária, o período mais adequado para sua realização seria o segundo trimestre,<sup>22</sup> mais especificamente no fim deste. Embora seja o momento mais adequado, ainda existe risco de parto prematuro.<sup>32</sup> O tratamento do hipertireoidismo com  $^{131}\text{I}$  é contraindicado na gestação.<sup>22</sup> Devido à potencial gravidade do quadro, o hipertireoidismo em gestantes deve ser acompanhado por profissionais com experiência nessa condição.



## ■ EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

O tratamento do hipotireoidismo com levotiroxina por via oral, em homens e mulheres adultos, não costuma ser acompanhado por efeitos adversos, desde que sejam respeitadas as indicações e doses preconizadas. As doses de levotiroxina devem ser cuidadosamente tituladas, evitando-se a indução de tireotoxicose iatrogênica que, mesmo que subclínica, pode estar associada a alterações cardiovasculares, particularmente arritmias, em idosos, e aumento da perda óssea em mulheres menopausadas.<sup>42</sup>

A terapia do hipertireoidismo, por outro lado, pode ser acompanhada de alguns efeitos bastante deletérios. As DAT podem ser associadas a efeitos colaterais, como erupção cutânea, anemia, artralgia, intolerância gástrica, neutropenia, febre, queda de cabelos e diminuição do paladar. Reações mais graves como agranulocitose, trombocitopenia, aplasia de medula, necrose hepatocelular, hepatite colestática, hipoglicemia, vasculite, poliartrite e glomerulonefrite também podem ocorrer.<sup>43</sup> As reações mais leves são mais frequentes, enquanto as mais graves são mais raras. A erupção cutânea, p. ex., pode ocorrer em cerca de 5% dos pacientes, enquanto a agranulocitose ocorre em 0,2% a 0,5% dos casos.<sup>32</sup>

Antes de se iniciar a terapia com DAT para DG, deveriam ser solicitados hemograma completo, incluindo contagem de glóbulos brancos, com diferencial, e um perfil de enzimas hepáticas, incluindo bilirrubinas e transaminases.<sup>32</sup> Os pacientes deveriam ser informados dos possíveis efeitos colaterais das DAT e da necessidade de informar o médico imediatamente caso ocorram erupção cutânea pruriginosa, icterícia, fezes acólicas ou urina escura, artralgias, dor abdominal, fadiga, náusea, febre ou faringite. Antes de iniciar as DAT e em cada visita posterior, o paciente deve ser alertado para **interromper a medicação** imediatamente e chamar o médico quando houver sintomas sugestivos de agranulocitose ou lesão hepática. Além disso, um hemograma deve ser solicitado em todo paciente em uso de DAT que apresente episódio febril e faringite.<sup>32</sup> Em nosso serviço, um cartão identificado com os dados pessoais e com a DAT em uso, informando sobre a possibilidade de agranulocitose ou hepatotoxicidade e sobre as condutas imediatas necessárias, é fornecido a todos os pacientes em uso de DAT. Eles são orientados a procurar o serviço médico, caso surjam as alterações descritas, e a apresentar o cartão, para auxiliar na primeira abordagem do caso. No caso de agranulocitose, a internação em esquema de isolamento reverso e a avaliação por hematologista são necessários. Nesses casos, dependendo de indicações específicas, poderiam ser prescritos antibióticos de largo espectro e fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinante. Na suspeita de toxicidade hepática, uma criteriosa avaliação da função do fígado deve ser realizada. Os efeitos adversos graves devem receber tratamento médico especializado na área e os pacientes devem ser direcionados para outra modalidade terapêutica da tireotoxicose. Efeitos adversos menores, como as reações alérgicas cutâneas, poderiam ser controlados com o uso de anti-histamínicos, enquanto a intolerância gástrica poderia ser tratada com antieméticos e/ou protetores gástricos. Caso persistam, a interrupção da DAT é indicada, e a escolha por tratamento definitivo, com <sup>131</sup>I ou cirurgia, seria a melhor opção. Na impossibilidade destas, a troca por outra DAT poderia ser tentada.<sup>32</sup> No caso de manifestações mais graves, a utilização de outra DAT não é indicada,<sup>32</sup> e o tratamento definitivo deve ser realizado.



Em mulheres, o tratamento da tireotoxicose com  $^{131}\text{I}$  poderia suscitar preocupações quanto à possibilidade de concepção futura e eventual teratogenia. Porém, nesses casos, o  $^{131}\text{I}$  não parece apresentar efeitos prejudiciais,<sup>11</sup> quando respeitado o intervalo de 6 meses após sua administração. Quando o  $^{131}\text{I}$  é utilizado em doses maiores, para tratar o câncer de tireoide, podem ocorrer alterações transitórias da função ovariana, com amenorreia e elevações das concentrações séricas de FSH, mesmo em pacientes mais jovens e naquelas tratadas com doses não muito elevadas.<sup>44</sup> Assim, de qualquer forma, por razões profiláticas, é habitualmente recomendado evitar-se a concepção por pelo menos 6 meses após a administração da terapia com  $^{131}\text{I}$  para a DG.<sup>11</sup>

Em gestantes, o  $^{131}\text{I}$  está contraindicado, e o tratamento com DAT deve ser acompanhado de forma particularmente cautelosa, devido aos seus efeitos adversos e ao fato de que todas as DAT atravessam a placenta e podem afetar a função tireoidiana fetal.<sup>11</sup> Dessa forma, a menor dose possível de DAT deveria ser utilizada. Os efeitos adversos ocorrem em 3% a 5% das gestantes que tomam esses medicamentos. Felizmente, em sua maioria, tratam-se de reações alérgicas, como erupção cutânea.<sup>45</sup> Porém, quadros graves, com agranulocitose e óbito podem ocorrer. Uma grande preocupação com o uso de DAT na gravidez está relacionada com os possíveis efeitos teratogênicos. O Mz foi associado a malformações congênitas, principalmente aplasia cútis e síndrome de “Embriopatia pelo Mz”, que inclui atresia coanal ou esofágica e fácies dismórfica.<sup>22</sup> Recentemente, um relatório da Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, chamou a atenção para o risco de hepatotoxicidade em pacientes expostos a PTU, com a possibilidade de danos fatais ao fígado.<sup>46</sup> A hepatotoxicidade pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com PTU, e a monitorização das enzimas hepáticas durante o uso da droga deve ser considerada, embora não existam dados que indiquem que esta seja eficaz em prevenir hepatotoxicidade fulminante.<sup>22</sup>

Em homens, o tratamento do hipertireoidismo com  $^{131}\text{I}$  não parece causar lesões graves ou irreversíveis ao SRM.<sup>11</sup> Porém, a utilização de doses maiores, como aquelas direcionadas à terapia do carcinoma diferenciado da tireoide, têm sido relacionadas com alterações significativas no SRM. Efeitos deletérios do  $^{131}\text{I}$  sobre os testículos, os quais estão diretamente relacionados com o fracionamento da dose do radioisótopo e a dose acumulada absorvida pelas gônadas, têm sido relatados.<sup>11,47</sup> Diminuição transitória da função testicular e, mais especificamente, supressão transitória da espermatogênese, com oligospermia<sup>48</sup> ou mesmo completa azoospermia, têm sido observadas por até 3 anos após o  $^{131}\text{I}$ , em pacientes que receberam doses mais elevadas.<sup>11</sup> Nesses casos, uma elevação transitória do FSH é comum e geralmente regride dentro de 18 meses.<sup>48</sup> A criopreservação de esperma, antes da terapia com  $^{131}\text{I}$  para o câncer da tireoide, poderia ser considerada em homens jovens, especialmente aqueles propensos a receber doses maiores e/ou mais numerosas de radioiodo.<sup>11</sup>

## CONCLUSÃO

A função tireoidiana influencia no sistema reprodutor de várias maneiras, sendo a sua normalidade fundamental para a reprodução. Tanto o hiper quanto o hipotireoidismo podem afetar adversamente o SRF e o SRM. Essas disfunções podem provocar distúrbios nos esteroides sexuais e em sua proteína carreadora. Em homens, podem, ainda, acarretar alterações na morfologia e na motilidade espermática e na função erétil, com



diminuição da fertilidade. Em mulheres, podem provocar distúrbios menstruais e infertilidade, a qual também tem sido associada à própria autoimunidade tireoidiana.

Na gestação, o hipotireoidismo é a disfunção tireoidiana mais comum e é frequentemente causado por DAIT. Tem sido reconhecido como uma causa de aborto espontâneo, parto prematuro e/ou baixo peso ao nascer, sofrimento fetal durante o parto e, talvez, também de hipertensão induzida por gestação e descolamento placentário. Embora os programas de rastreamento para detecção do hipotireoidismo na gestação sejam extremamente necessários, não existe consenso sobre quais seriam os melhores critérios e os exames mais adequados para a investigação.

O hipertireoidismo clínico, durante a gravidez, é muito menos comum do que o hipotireoidismo, e é causado, principalmente pela DG. Esta pode acarretar complicações maternas, como eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão, arritmias cardíacas e crise tireotóxica, além de complicações para o conceito, como abortamento, natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações fetais, restrição de crescimento intrauterino e oligoâmnio, bem como hipertireoidismo fetal/neonatal.

Assim, o conhecimento das disfunções tireoidianas e de seu potencial risco para o sistema reprodutor deve alertar os profissionais de saúde sobre a necessidade de investigação das mesmas na presença de distúrbios reprodutivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broster LR. The Thyroid in Relation to Other Endocrine Glands. *Postgrad Med J.* 1945; 21(231): 52-4.
2. Kendle F. Case of precocious puberty in a female cretin. *Br Med J.* 1905; 1: 246.
3. Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900: 65-76.
4. Jannini EA, Ulisse S, D'Armiento M. Thyroid hormone and male gonadal function. *Endocr Ver.* 1995; 16(4): 443-59.
5. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztejn C, Oneto A, Aquilano D, Gutierrez S. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid.* 1999; 9(9): 857-63.
6. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53(8): 976-82.
7. Palmero S, Maggiani S, Fugassa E. Nuclear triiodothyronine receptors in rat Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1988; 58(2-3): 253-6.
8. Menegaz D, Zamoner A, Royer C, Leite LD, Bortolotto ZA, Silva FR. Rapid responses to thyroxine in the testis: active protein synthesis-independent pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2006; 246(1-2): 128-34.
9. Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2011; 72(2): 68-73.
10. Carosa E, Di Sante S, Rossi S, Castri A, D'Adamo F, Gravina GL, Ronchi P, Kostrouch Z, Dolci S, Lenzi A, Jannini EA. Ontogenetic profile of the expression of thyroid hormone receptors in rat and human corpora cavernosa of the penis. *J Sex Med.* 2010; 7(4 Pt 1): 1381-90.
11. Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010; 31(5): 702-55.
12. Wakim AN, Paljug WR, Jasnosz KM, Alhakim N, Brown AB, Burholt DR. Thyroid hormone receptor messenger ribonucleic acid in human granulosa and ovarian stromal cells. *Fertil Steril.* 1994; 62(3): 531-4.
13. Hapon MB, Gamarra-Luques C, Jahn GA. Short term hypothyroidism affects ovarian function in the cycling rat. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 14.
14. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and



- thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril*. 2011; 95(1): 230-7.
15. Inuwa I, Williams MA. Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid, and thyroxine treated hypothyroid rats. *J Anat*. 1996; 188(Pt 2): 383-93.
16. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(3): 309-21.
17. Davajan V, Kletzky O. Symposium on Adolescent Gynecology and Endocrinology. Part II: Secondary amenorrhea, hirsutism in adolescents and the clinical consequences of stilbestrol exposure in utero. Secondary amenorrhea. *West J Med*. 1979; 131(6): 516-22.
18. Kim MH, Park YR, Lim DJ, Yoon KH, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY. The relationship between thyroid nodules and uterine fibroids. *Endocrine Journal*. 2010; 57(7): 615-21.
19. Brinton LA, Sakoda LC, Frederiksen K, Sherman ME, Kjaer SK, Graubard BI, et al. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions. *Gynecol Oncol*. 2007; 107(3): 487-94.
20. Sultan A, Velaga MR, Fleet M, Cheetham T. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor. *Arch Dis Child*. 2006; 91(6): 509-10.
21. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(1): 276-9.
22. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1081-125.
23. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, Widra E, Segars JH. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011; 95(8): 2634-7.
24. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 94(7): 2920-2.
25. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' s disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(6): 470-8.
26. Pinheiro AT, Costa RA, Abbade JF, Magalhães CG, Mazeto GM. Hyperthyroidism during pregnancy: maternal-fetal outcomes. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30(9): 452-8.
27. Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Dias da Silva MR, Stein AT, Wagner HL, Hetem LAB, Andrada NC. Hipotireoidismo: diagnóstico. In: Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade Associação Brasileira de Psiquiatria. 31 de janeiro de 2011. PP. 1-18. <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/hipotireoidismo-diagnostico.pdf>; acesso em 11/03/2012, 16:55.
28. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem*. 1996; 42: 140-5.
29. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 4): 329-32.
30. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, Stricker R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(4): 509-14.
31. Maia AL, Vaisman M. Hipertireoidismo: diagnóstico. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. 23 de junho de 2006. PP. 1-14. [http://www.projetodiretrizes.org.br/5\\_volume/25-Hipertireoidismo.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/25-Hipertireoidismo.pdf); acesso em 12/ 03 /2012, 20:52.



32. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011; 21(6): 593-646.
33. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011; 95(5): 1650-4.
34. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract*. 2010; 16(5): 792-7.
35. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18(2): 267-88.
36. Roti E, Minelli R, Salvi M. Clinical review 80: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(5): 1679-82.
37. Glinioer D. Regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Ver*. 1997; 18(3): 404-33.
38. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 40(1): 65-80.
39. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11): 3975-87.
40. Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD, Hetem LAB, Stein AT, Wagner HL, Nascimento DJ, Andrada NC. Hipotireoidismo: tratamento. In: Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade Associação Brasileira de Psiquiatria. 31 de janeiro de 2011. PP. 1-17. <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/hipotireoidismo-tratamento.pdf>; acesso em 11/03/2012, 16: 55.
41. Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*. 1981 Nov; 305:1323-6.
42. Wiersinga WM. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(4): 324-9.
43. Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164(6): 871-6.
44. Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, Barroso AL, Lamego Rezende L, Lanza Padrão E, Guimarães VC, Horta AC, Franco M, Purisch S. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(6): 331-3.
45. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2354-9.
46. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, Laurberg P, McDougall IR, Rivkees SA, Ross D, Sosa JA, Stan MN. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*. 2009; 19(7): 673-4.
47. Ahmed SR, Shalet SM. Gonadal damage due to radioactive iodine (I131) treatment for thyroid carcinoma. *Postgrad Med J*. 1985; 61(714): 361-2.
48. Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrão EL, Borges MA, Guimarães VC, Purisch S. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16(7): 667-70.



## INTRODUÇÃO

O termo “libido” tem sido usado, em especial no meio médico, como referência ao desejo sexual. Embora essa associação tenha ocorrido a partir dos escritos de Sigmund Freud, no começo do século XX, o termo se referia à energia vital responsável por todas as expressões humanas, não apenas às sexuais. Outro fator importante na conceituação do desejo sexual é a restrição epistemológica e ontológica à qual se refere o termo “libido”, que encontra compreensão dentro das teorias psicanalíticas.

Assim vamos preferir adotar a expressão “desejo sexual” em vez de “libido”, por ser mais aceita na atual literatura científica que se refere à sexualidade, já implicando outros preceitos epistemológicos e ontológicos, necessários para a construção de um contexto de tratamento das queixas relacionadas com o desejo sexual.

Para discutir a inibição do desejo sexual, devemos utilizar alguns fundamentos e conceitos sobre as questões do desejo em si e da atração sexual.

## DESEJO E ATRAÇÃO SEXUAL

A discussão sobre o desejo e como somos ou nos sentimos atraídos por outra pessoa (ou objeto) tem várias vertentes, tornando-se uma questão epistemológica. Temos duas vertentes antagônicas: a visão biológica e a visão sociológica.

A visão biológica aponta que o desejo sexual é inato, não se cria, mas inibe-se muito, pouco ou não se inibe nada. A teoria biológica compreende o ser humano como uma espécie da família dos mamíferos, e por comparação, as funções da cavidade nasal, denominada órgão vomeronasal (OVN), aparecem como importantes, ao menos, para os machos de cada espécie reconhecerem quando a fêmea se encontra receptiva à atividade sexual. A finalidade do OVN seria exclusivamente detectar sinais químicos dos ferormônios envolvidos no comportamento sexual e marcar território.<sup>1</sup> Essa crença é muito comum tanto entre profissionais de saúde quanto entre leigos, mas têm aparecido estudos que contradizem esse esquema biológico.<sup>2,3,4</sup>

Ainda assim, existe a compreensão de que os genes diferentes estimulam atração sexual: “À medida que os genes compartilhados no casal aumentam, a resposta sexual das mulheres aos parceiros diminui, o número de parceiros sexuais fora do par aumenta e a atração por outros homens além do parceiro principal aumenta, particularmente durante a fase fértil do ciclo”.<sup>5</sup>



Mesmo sem descartar que o desejo/atração sexual seja somente biológico, ainda se compreende que pode ser modificado pelos contextos histórico, social, relacional e psicológico.

Uma compreensão pode ser feita pela Teoria das Estratégias Sexuais,<sup>6</sup> na qual a escolha de parceiros pode ser feita de 2 formas diferentes ou, até mesmo, associadas. Descrevem a estratégia a curto e a longo prazos. Os homens buscam mulheres jovens e atraentes, pois detectam, na juventude, a possibilidade de ainda gerar muitos filhos e, na atratividade, a saúde do corpo para enfrentar a gravidez e suas repercussões. A mulher buscaria um parceiro com dispositivos internos de força, poder e capacidade de proteção para ela e sua prole.

Ainda no contexto sociológico, baseado em princípios biológicos, temos estudos que apontam que o interesse sexual e a excitação associam-se a motivos para formar e manter um relacionamento próximo.<sup>7</sup> Outra compreensão sociológica é a Abordagem dos Campos Sociais, uma forma de organização social baseada nas estruturas da vida sexual coletiva que produziria os relacionamentos sexuais, estruturas e processos tanto psicológicos quanto sociais.<sup>8</sup>

Questões relacionadas com atração sexual sempre se referem à beleza, mesmo que exista o reconhecimento de que os padrões de beleza mudam ao longo da história e são diferentes em cada cultura ou grupo social. Assim alguns teóricos apontam que o segredo da atração sexual não está no corpo perfeito, mas na postura. Um exemplo disso é mulheres que andam de forma mais feminina serem vistas como mais bonitas, mesmo que não tenham o desejado “corpão de violão”. O mesmo vale para os homens: um andar “masculino” é mais atraente do que um belo corpo que exagera no rebolado. A compreensão é que a beleza é baseada em uma fundação formada a partir de uma série de percepções sociais.<sup>9</sup>

Uma função sempre considerada importante é o amor como fonte do desejo sexual. A esse respeito, têm sido postuladas considerações, em especial dentro da Psicologia.<sup>10</sup> É importante perceber que o significado de amor, entre duas pessoas, para conduzir a um relacionamento de casal e sexual, é uma criação histórica que se inicia nos séculos VI e VII, demonstrada por tradições orais e, posteriormente, escritas, como nos contos do rei Arthur, em Tristão e Isolda, Romeu e Julieta, Abelardo, Wether etc. Somente no fim do século XIX, com a criação das atuações da psiquiatria e da ciência da Psicologia, é que passam a receber consideração diferenciada do amor religioso, mas propagado na literatura, o que ocorre ainda no século XXI.

### DESEJO E ATRAÇÃO SÃO MOTIVAÇÕES PARA A ATIVIDADE SEXUAL E IMPLICAM

- Energia inata – condições orgânicas e fisiológicas.
- Condições históricas, sociais e relacionais de contexto sociocultural.
- Delimitações pelo histórico de vida único, aprendizado de comportamento por imitação e por associação de uma ação a uma emoção.

### COMO DEFINIR DESEJO

O desejo sexual tem sido definido como uma motivação biológica inerente ao organismo humano. Assim sendo, se uma pessoa é saudável e nenhuma doença ou nível de



hormônios está fora do padrão esperado, ela tem condições físicas, orgânicas e biológicas de sentir desejo.

Sentir desejo pelo que se escolhe é, e sempre será, o problema de cada ser humano na interação com os demais indivíduos. A construção do objeto do desejo sexual recebe influências de limitação orgânica, modulações do mundo externo e distorções do mundo subjetivo e psicológico. Compreender como o desejo de uma pessoa se forma implica compreender como se deu a interação das influências didaticamente divididas em orgânicas, sociais e psicológicas.

O objeto do desejo é diferenciado para cada pessoa e foi aprendido de modo tão sofisticado e por meio de mecanismos tão complexos que cada indivíduo sempre acreditará que o desejo sentido é intrínseco e deve ter uma causa outra que não a vontade de eleição. A pessoa não se sente capaz de responsabilizar-se pelo desejo que sente destinado a determinado objeto. Paradoxalmente, ela acredita que todos os humanos, por serem constituídos de modo parecido, devem sentir o mesmo desejo, mas ao mesmo tempo, percebe-se solitária, pois ninguém parece entender, de fato, o que ela sente.

Sempre que buscarmos entender o desejo de uma pessoa, será preciso considerar alguns argumentos: geográfico, histórico, familiar pré-nascimento, estabelecimentos de identidade de gênero, de papel social de gênero, existência de padrões de aceitação ou de negação de desejos sexuais diversos no ambiente cultural e social.

■ DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

● Para definir inibição do desejo

As queixas de não ocorrer o desejo em uma quantidade suposta recebem as classificações indicadas na Tabela 23.1.

TABELA 23.1 Definições de inibição de desejo sexual		
CID-10 (OMS)	F 52.0 Ausência ou perda do desejo sexual Frigidez Transtorno hipoa- tivo de desejo sexual	A perda do desejo sexual é o problema principal e não secundário a outras dificuldades sexuais, como uma falha da ereção ou uma dispareunia.
	F 52.1 Aversão sexual e ausência de prazer Anedonia (sexual)	A perspectiva da relação sexual produz medo e/ou ansiedade suficientes para que a atividade sexual seja evitada (aversão sexual), mesmo que as respostas sexuais ocorram normalmente e o orgasmo seja sentido, mas existirá, ainda, uma falta do prazer apropriado (ausência do prazer sexual).
Manual Estatístico de Doenças Mentais	Transtorno de desejo sexual hipoa- tivo	Deficiência ou ausência de fantasias sexuais e desejo de ter atividade sexual, considerando que a perturbação deve causar acentuado sofrimento ou dificuldade interpessoal.

Fontes: CID-10<sup>11</sup> (Organização Mundial de Saúde) e Manual Estatístico de Doenças Mentais.<sup>12</sup>



Na última década, surgiram pessoas que se consideram normais, mas do ponto de vista psicológico, parecem ser normóticas, sem psicopatologias, mas que não sentem necessidades de expressões sexuais interpessoais, estão adequadas socialmente, são produtivas e, ainda, se constituem um problema teórico e prático, sem classificações enquanto patologias.

Essas considerações de definição implicam distinguir possíveis causas do **transtorno de desejo sexual hipoativo** de ordem física, mormente hormônios que são considerados como fatores de importância na produção do desejo sexual, os esteroides sexuais. Nesses casos, o diagnóstico correto é **disfunção sexual devido a uma condição médica geral**, quando se presume que a disfunção se deve exclusivamente aos efeitos fisiológicos de uma condição médica geral específica.

Medicamentos utilizados em Psiquiatria e Neurologia estão incluídos na lista dos que produzem a inibição do desejo sexual em mulheres e homens.<sup>13</sup> Então, temos a **disfunção sexual induzida por substância**. As drogas que apresentam mecanismo de ação serotoninérgica possuem maior potencial para causar disfunções sexuais. Os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e, principalmente, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) têm sido os mais implicados em interferências no desejo sexual e no orgasmo ou na anorgasmia. A venlafaxina, a mirtazapina e a milnaciprana, drogas de ação dual (serotoninérgica e noradrenérgica), ocupam aparentemente uma posição intermediária.<sup>13,14</sup> Entre os antidepressivos, produzindo de 30% a 70% das disfunções sexuais,<sup>14</sup> temos os descritos na Tabela 23.2.

TABELA 23.2 Antidepressivos implicados em inibição do desejo sexual	
Tricíclicos	Desipramina, Nortriptilina, Amitriptilina e Imipramina
ISRS	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina
Outros	Venlafaxina

Diferenciando as mulheres dos homens, uma discussão recente propõe que a definição relativa a questões de desejo hipoativo seja associada a questões de excitação sexual, pressupondo uma superposição das fases de desejo e excitação sexual nas mulheres.<sup>15</sup>

Quando a compreensão da queixa elimina as questões físicas, pensa-se em causas psicológicas. Um problema nessa pressuposição é que não se fizeram, concomitantemente, avaliações de ordem psicológica que possam fundamentar esse diagnóstico. A distinção causal necessita de estudos psicológicos anteriores para que se designe corretamente o diagnóstico.<sup>16</sup> Também é importante compreender que as causas de ordem psicológica não são meras associações populacionais estatísticas, como se referem em muitos textos, denominando de causas as situações de abuso sexual na infância, traumas emocionais, educação sexual repressora ou religião. Os mecanismos psicológicos,



esquemas cognitivos e mentais são as causas psicológicas, e essas é que necessitam ser estudadas e compreendidas em cada paciente que se queixe.<sup>17,18</sup>

A inibição do desejo sexual pode ocorrer em associação com outras disfunções sexuais: disfunção erétil masculina ou anorgasmia feminina. A expressão de desejo diminuído ou ausente pode ocorrer por condições psicopatológicas que exigem psicodiagnóstico: **transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático.**

Uma condição de difícil diagnóstico médico são as parafilias,<sup>19</sup> devido a desinformação do profissional de saúde, questões morais pessoais envolvidas e falta de treino para esse diagnóstico específico. As parafilias podem ser compreendidas como formas diferentes das usuais para destinar a satisfação do desejo sexual ou obter excitação sexual. Lembrando que já foram denominadas de desvios, pode-se compreender, p. ex., que uma pessoa que sinta desejo por pés de determinados formatos e não se mobilize para o coito terá um desejo “desviado”.

O desenvolvimento de um instrumento que permita compreender a expressão do desejo sexual tem facilitado o trabalho clínico:<sup>20</sup> um questionário autopreenchido que permite reconhecer se existe, e em que proporção, desejo pelo autoerotismo, pela parceria sexual ou por outrem, auxilia no diagnóstico inicial, permitindo descartar a falta do desejo em geral, apontando para o funcionamento fisiológico adequado, além de possíveis expressões de desejo distinto do óbvio da queixa, que geralmente será pela parceria conjugal.

A seguir, é apresentado o questionário já validado em português. Sua análise aponta para a existência de 2 fatores que auxiliam na compreensão das queixas dos pacientes: desejo sexual diádico e desejo sexual solitário, evidenciando como se diferenciam em homens e mulheres.

O desejo solitário, nos homens, associa-se ao desejo pela parceria sexual, o que deve ser compreendido de modo positivo quando as pontuações forem altas. O item 14 não avalia o desejo sexual, mas a percepção do indivíduo frente ao período em que aguentaria confortavelmente a ausência de atividades sexuais. Observou-se, nos resultados, uma moderada associação desse item com os relacionados com desejo sexual diádico e nenhuma com desejo sexual solitário. Essa analogia é suposta pela compreensão do significado de “atividades sexuais”, em que a maior parte das pessoas as compreende especificamente com outro.

Embora a prática solitária masculina se relacione com o desejo pela parceira, a diminuição do desejo solitário não precisa ocorrer, reforçando que, se houver redução do mesmo apenas no relacionamento a dois, não existem bases fisiológicas comprometidas.

O questionário tem o intuito de proporcionar parâmetros para cada paciente na evolução do tratamento, na medida em que se repete o questionário comparando-o numericamente a si mesmo ao longo do tempo, e não o equiparando ao restante da população, o que teria menor significado para as questões do desejo sexual. Contudo, mesmo considerando as somatórias dos números de um questionário, deve-se compreender que o fator “subjetividade” é imperioso.



Inventário de Desejo Sexual (SDI-2)<sup>20</sup>

Este questionário busca conhecer seu desejo sexual. Por desejo sexual, entenda-se dizer “interesse” ou “vontade” de atividades sexuais. Para cada item, por favor, circule o número que melhor mostre seus pensamentos e sentimentos. Suas respostas serão mantidas em sigilo.

1 - No último mês, quantas vezes você gostaria de ter tido contatos sexuais com alguém (p. ex.: tocar os genitais um do outro, dar e receber estimulação oral, coito etc.)?

- |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| (0) nenhuma                | (4) 2 vezes por semana      |
| (1) 1 vez                  | (5) 3 ou 4 vezes por semana |
| (2) 1 vez a cada 2 semanas | (6) diariamente             |
| (3) 1 vez por semana       | (7) mais de 1 vez por dia   |

2 - No último mês, quantas vezes você teve pensamentos sexuais envolvendo outra pessoa?

- |                         |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| (0) nenhuma             | (4) 3 a 4 vezes por semana |
| (1) 1 ou 2 vezes no mês | (5) diariamente            |
| (2) semanalmente        | (6) 2 vezes por dia        |
| (3) 2 vezes por semana  | (7) muitas vezes por dia   |

3 - Quando você tem pensamentos sexuais, quão forte é o seu desejo em buscar um contato sexual com seu(sua) parceiro(a)?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

4 - Quando você olha para uma pessoa atraente, quão forte é seu desejo?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

5 - Quando você passa algum tempo com uma pessoa atraente (p. ex., no trabalho ou na escola), quão forte é seu desejo sexual?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

6 - Quando você está em uma situação romântica (p. ex., um jantar a luz de velas, um passeio na praia etc.) quão forte é seu desejo sexual?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

7 - Quão forte é seu desejo sexual para se envolver em uma atividade sexual com seu(sua) parceiro(a)?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

8 - Quão importante é, para você, satisfazer seu desejo sexual por meio de atividades com seu(sua) parceiro(a)?

- |                  |   |   |   |                         |   |   |   |   |
|------------------|---|---|---|-------------------------|---|---|---|---|
| 0                | 1 | 2 | 3 | 4                       | 5 | 6 | 7 | 8 |
| não é importante |   |   |   | extremamente importante |   |   |   |   |

9 - Comparado a outras pessoas de mesma idade e sexo, como você avalia seu desejo de ter atividades sexuais com alguém?

- |                         |   |   |   |                              |   |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|------------------------------|---|---|---|---|
| 0                       | 1 | 2 | 3 | 4                            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| menos desejo que outros |   |   |   | muito mais desejo que outros |   |   |   |   |

10 - No último mês, quão frequentemente você gostaria de ter buscado prazer sexual sozinho (masturbação, tocar os genitais etc.)?

- |                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| (0) nenhuma vez          | (4) 2 vezes por semana     |
| (1) 1 vez no mês         | (5) 3 a 4 vezes por semana |
| (2) 1 vez a cada 15 dias | (6) diariamente            |
| (3) 1 vez por semana     | (7) mais de 1 vez por dia  |

11 - Quão forte é seu desejo de obter prazer sexual sozinho?

- |            |   |   |   |              |   |   |   |   |
|------------|---|---|---|--------------|---|---|---|---|
| 0          | 1 | 2 | 3 | 4            | 5 | 6 | 7 | 8 |
| sem desejo |   |   |   | desejo forte |   |   |   |   |

12 - Quão importante é, para você, satisfazer seus desejos de obter prazer sexual sozinho?

- |                  |   |   |   |                         |   |   |   |   |
|------------------|---|---|---|-------------------------|---|---|---|---|
| 0                | 1 | 2 | 3 | 4                       | 5 | 6 | 7 | 8 |
| não é importante |   |   |   | extremamente importante |   |   |   |   |

13 - Comparado a outras pessoas de mesma idade e sexo, como você avalia seu desejo de obter prazer sexual sozinho?

- |              |   |   |   |                   |   |   |   |   |
|--------------|---|---|---|-------------------|---|---|---|---|
| 0            | 1 | 2 | 3 | 4                 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| menos desejo |   |   |   | muito mais desejo |   |   |   |   |

14 - Quanto tempo você aguentaria, confortavelmente, sem alguma atividade sexual?

- |                  |                     |
|------------------|---------------------|
| (0) para sempre  | (4) algumas semanas |
| (1) 1 ou 2 anos  | (5) 1 semana        |
| (2) vários meses | (6) um dia          |
| (3) 1 mês        | (7) menos de um dia |

Qualquer pontuação abaixo da metade das escalas de Likert de cada questão associa-se a diminuições de desejo sexual (nessas questões, a escala varia de 0 a 8 pontos, implicando que números abaixo de 4 inclusive marcam a associação com desejo sexual inibido).



## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Quando as queixas são de ordem subjetiva, com ou sem concomitante psicopatológico, a psicoterapia será a forma de tratamento adequada. Preferencialmente, deve-se ter o casal nas consultas semanais ou bissemanais, pois a adequação a ser buscada implica a preexistência desse casal. O tratamento psicoterápico focalizado na sexualidade incorpora os seguintes quesitos técnicos:<sup>18</sup>

- Proibição de coito.
- Focalização sensorial.
- Correção de processos cognitivos errôneos.<sup>17</sup>
- Tratamento concomitante de problemas sexuais femininos: disfunções de desejo, vaginismo, anorgasmia, dispareunia.
- Treino em expressividade emocional/assertividade.
- Treino em comunicação de casal: conversar, desenvolver comunicação afetiva e efetiva (compartilhar é fortalecer). Formas alternativas de comunicação ajudam a vencer e não ter outros problemas, sexuais ou não.
- Realização de exercícios de relaxamento, meditação ou outras formas de diminuir estresse e administrar trabalho e cansaço físico e emocional.
- Prática de biblioterapia.
- Realização de banhoterapia (individual e de casal).
- Busca por qualidade de vida.
- Suspensão do uso do tabaco: a nicotina produz vasoconstrição sanguínea, dificultando a excitação sexual e facilitando a ejaculação.
- Interrupção do uso do álcool: pelo menos, antes das atividades sexuais. Em especial, durante uma terapia onde se necessita aprender novos comportamentos, pois o álcool inibe os reflexos e diminui as sensações táteis.
- Prática de exercícios regulares: melhorar condições físicas para o sexo e melhorar sensações de bem-estar.
- Ingestão de comidas saudáveis: sentir-se melhor.
- Descanso: fadiga e estresse competem com sexo. Dormir horas o suficiente
- Estímulo de fantasias sexuais e não sexuais com a parceria.
- Planejamento do bom do sexo: pensar no sexo positivo e, necessitando de preservativo ou pílula, cuidar para ter sempre por perto.
- Eleição dos melhores horários para o sexo: de manhã, no fim de semana etc., sendo aproveitado de forma descansada e sem preocupações com a hora ou com a necessidade de dormir.
- Vida social: alguns necessitam desenvolver; outros, diminuir a quantidade despendida com os relacionamentos sociais em prol da atividade sexual.
- Recreação ou *hobby*: desenvolver atividades que auxiliem a busca do bem-estar.
- Planejamento de futuro: ter um plano que promova uma vida sexual saudável e mantenha os ganhos desenvolvidos na psicoterapia.
- Técnica da fantasia sexual seriada.<sup>21</sup>
- Técnica da busca obrigatória.<sup>21</sup>
- Tratamento em grupo.<sup>22</sup>



É necessário compreender que a aplicação das técnicas acima referidas se insere em um processo de psicoterapia, compreendendo o(a) paciente em foco e a parceria sexual, os objetivos do(a) paciente, além de considerar a possibilidade de associação de outras disfunções sexuais presentes em ambos os componentes do casal.

### IMPORTANTE

Mesmo quando existe algum contexto fisiológico ou medicamentoso associado à diminuição do desejo sexual, a abordagem psicoterápica tem sucessos e facilita a adequação dos casais, diminuindo arestas de comunicação e de frustrações com o contexto sexual existente.

Os tratamentos medicamentosos implicam a substituição de medicamentos que possam estar associados à inibição do desejo e o uso de medicamentos hormonais ou que atuem sobre a produção hormonal do corpo.

A discussão sobre o desejo sexual feminino ganhou novos aspectos na primeira década do século XXI, apontando maior importância da subjetividade feminina e produzindo menor diferença entre desejo e excitação sexuais, além de incluir o temor das áreas de estudos sociais (Sociologia, Antropologia e Psicologia) pela medicalização da disfunção sexual com objetivos de aumentar o desempenho nas mulheres.<sup>23</sup>

Um dos norteadores do tratamento medicamentoso das disfunções sexuais é a presunção de que existe a falta ou diminuição de hormônios historicamente associados à expressão sexual. Assim, estudos que buscam demonstrar essa necessidade apontam para o uso de adesivos dérmicos hormonais em mulheres,<sup>24</sup> embora outras publicações apontem que pessoas com mais idade tenham níveis de testosterona mais baixos e, mesmo sob reposição, não apresentem melhora do desejo sexual.<sup>25</sup> Os riscos do tratamento com testosterona em mulheres são, a curto prazo, o hirsutismo e a acne, sendo que, a longo prazo, não existem estudos. Na última década, a reposição hormonal de testosterona em homens deixou de trazer a preocupação com o desenvolvimento de câncer, mas ainda não trouxe a recuperação do desejo sexual, como tem sido procurado desde a década de 1950. Em homens com hipogonadismo, o tratamento hormonal correlacionou-se com o aumento do desejo sexual,<sup>26</sup> razão pela qual, nesses homens, o tratamento da inibição do desejo sexual será o tratamento do hipogonadismo.

Descobertas ao acaso conduziram ao uso de alguns medicamentos por seus efeitos colaterais, a exemplo da bupropiona<sup>27</sup> ou da tibolona,<sup>28</sup> que melhoram a expressão do desejo sexual feminino. Novas tentativas de medicamentos apareceram, a exemplo da flibanserina.<sup>29</sup>

Discussões da primeira década do século XXI apontam a necessidade de maiores estudos de eficácia de tratamentos e a possibilidade de que os tratamentos medicamentosos associados à psicoterapia permitam melhores efeitos.<sup>30</sup>

### CONCLUSÃO

As questões referentes a como o desejo sexual se desenvolve para além da reprodução, um determinante certamente biológico, exigem que atentemos ao contexto histórico e social de uma determinada pessoa. Somente assim, podemos compreender como esse



indivíduo, em especial, precisa da expressão da sexualidade, ou não, e como aprendeu, ao longo da vida, expressar esse desejo. Um ser humano saudável fisicamente tem as bases para a expressão da sexualidade de acordo com as regras sociais aprendidas e de acordo com o que pode desenvolver em sua vida, o que poderá diferenciá-lo das demais pessoas em uma mesma cultura. A inibição do desejo sexual ou as formas diferentes da expressão do desejo podem depender de uma estrutura psicológica, seja patológica ou adequada à vida de um indivíduo. Compreender como se desenvolve e como a pessoa satisfaz suas necessidades permite, então, ajudá-la a superar a inibição do desejo sexual.

Devemos lembrar que, das disfunções e problemas sexuais, a inibição do desejo sexual pode ser das mais difíceis de tratar, uma vez que não existe uma necessidade percebida pela pessoa. As razões que trazem um paciente a um consultório para o tratamento dessa inibição podem ser patológicas em si, trazer sofrimentos e incômodos, mas tratar-se por querer manter um casamento não será a motivação mais adequada para superar-se a inibição do seu desejo sexual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dulac C, Axel RA. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*. 2000; 405: 792-6. DOI: 10.1038/35015572.
2. Dorries KM, Adkins-Regan E, Halpern BP. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain Behav Evol*. 1997; 49: 53-62. DOI: 10.1159/000112981.
3. Wysocki CJ, Preti G. Facts, fallacies, fears, and frustrations with human pheromones. *The Anatomical Record*. Part A: Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology. Special issue: Evolution of the special senses in primates. 2004 Nov; 281A(1): 1201-11. DOI: 10.1002/ar.a.20125.
4. Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA et al. The vomeronasal organ is not involved in the perception of endogenous odors. *Human Brain Mapping*. 2011 Mar; 32(3): 450-60. DOI: 10.1002/hbm.21035.
5. Garver-Apgar CE, Gangestad SW, Thornhill R et al. MHC alleles, sexual responsivity, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychological Science*. 2006; 17: 830-5.
6. Buss DM, Schmitt DP. Sexual strategies theory: An evolutionary perspective on human mating. *Psychological Review*. 1993; 100(2): 204-32. Disponível em: [http://www.psy.cmu.edu/cerca de rakison/bussandschmitt.pdf](http://www.psy.cmu.edu/cerca%20de%20rakison/bussandschmitt.pdf). Acessado em: 17 Jan 2012.
7. Gillath O, Mikulincer M, Gurit E et al. When sex primes love: Subliminal sexual priming motivates relationship goal pursuit. *Pers Soc Psychol Bull*. 2008 Aug; 34(8):1057-69. DOI: 10.1177/0146167208318141.
8. Green AI. The social organization of desire: The sexual fields approach. *Sociological Theory*. 2008 Mar; 26(1): 25-50. DOI: 10.1111/j.1467-9558.2008.00317.x.
9. Johnson KL, Gill S, Reichman V, Tassinari LG. Swagger, sway, and sexuality: Judging sexual orientation from body motion and morphology. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2007 Sep; 93(3): 321-34. DOI: 10.1037/0022-3514.93.3.321.
10. Berscheid E. Love in the Fourth Dimension. *Annual Review of Psychology*. 2010 Jan; 61: 1-25. DOI: 10.1146/annurev.psych.093008.100318.
11. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 1993.
12. APA – American Psychiatric Association. Manual estatístico e diagnóstico de transtornos mentais DSM IV. 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2003.
13. Cordás TA, Laranjeiras M. Efeitos colaterais dos psicofármacos na esfera sexual. *Rev. Psiquiatr. Clín*. 2006; 33(3): 168-73. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832006000300007-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000300007-)



- &lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832006000300007>. Acessado em: 2012 Jan 29.
14. Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: A review. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(3): 22-34.
  15. Brotto, LA. The DSM diagnostic criteria for hypoactive sexual desire disorder in women. *Archives of Sexual Behavior*. 2010; 39(2): 221-39. DOI: 10.1007/s10508-009-9543-1.
  16. Rodrigues OM Jr. Uso de instrumentos psicológicos para avaliação e processo terapêutico em sexualidade. *Revista Brasileira de Sexualidade Humana*. 2009; 20(1): 131-5.
  17. Carvalho J, Nobre P. Predictors of women's sexual desire: The role of psychopathology, cognitive-emotional determinants, relationship dimensions, and medical factors. *J Sex Med*. 2010; 7: 928-37.
  18. Instituto Paulista de Sexualidade. *Aprimorando a saúde sexual*. 2ª ed. São Paulo: Summus, 2011.
  19. Rodrigues OM Jr. *Objetos do desejo, das variações de comportamento, perversões e desvios sexuais*. 2ª ed. atualizada e ampliada. São Paulo: Iglu, 2000. ISBN: 8574940054.
  20. Finotelli I Jr, Silva FRCS, Catão EC et al. Validação do Inventário de Desejo Sexual (IDS-2) em população clínica com queixas sexuais. *Terapia Sexual*. 2008; 11(1): 113-4. ISSN: 1980-6124.
  21. Bianco FJ. *Manual de técnicas sexuais*. Caracas: Editorial C.I.P.V., 2010.
  22. Trudela G, Marchanda A, Ravartb M et al. The effect of a cognitive-behavioral group treatment program on hypoactive sexual desire in women. *Sexual and Relationship Therapy*. 2001; 16(2): 145-64. DOI: 10.1080/14681990120040078.
  23. Rohden F. Diferenças de gênero e medicalização da sexualidade na criação do diagnóstico das disfunções sexuais. *Estudos Feministas*. Florianópolis. 2009 Jan-Abr; 17(1): 89-109.
  24. Shifren JL, Davis SR, Moreau M et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: Results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006 Sep-Oct; 13(5): 770-9. DOI: 10.1097/01.gme.0000243567.32828.99.
  25. Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas*. 2009; 63(2): 152-9.
  26. Conaglen JV, Conaglen HM. The effects of treating male hypogonadism on couples' sexual desire and function. *J Sex Med*. 2009; 6: 456-63.
  27. Segraves RT, Clayton A, Croft H et al. Bupropion sustained release for the treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in premenopausal women. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004 Jun; 24(3): 339-42.
  28. Laan E, Lunsen RHW, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric*. 2001; 4(1): 28-41.
  29. Clayton AH, Dennerstein L, Pyke R et al. Flibanserina: A potential treatment for Hypoactive Sexual Desire Disorder in premenopausal women. *Women's Health*. 2010; 6(5): 639-53. DOI 10.2217/whe.10.54.
  30. McCabe M, Althof SE, Assalian P et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunctions. *J Sex Med*. 2010; 7: 327-36.



# Uso de andrógenos em mulheres

CESAR EDUARDO FERNANDES  
RODOLFO STRUFALDI  
MARCELO LUIS STEINER  
LUCIANO DE MELO POMPEI

## INTRODUÇÃO

Nas mulheres, os andrógenos declinam lenta e progressivamente ao longo do período reprodutivo, e esse decréscimo é maior no período pós-menopausa. A síndrome da insuficiência androgênica na mulher (SIA) tem despertado inúmeras discussões e controvérsias. O estado de deficiência androgênica se manifesta insidiosamente por diminuição da função sexual, do bem-estar e de energia, por fadiga, emagrecimento, instabilidade vasomotora, alterações na composição corporal e perda de massa óssea. Entretanto, esses sintomas são potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias, dificultando um diagnóstico adequado. O diagnóstico da SIA parece ser essencialmente clínico, não havendo evidências atuais da necessidade de realização de exames laboratoriais para sua comprovação.

Os hormônios sexuais, especialmente os estrógenos e andrógenos, possuem efeitos bem estabelecidos na modulação estrutural e funcional de tecidos genitais, incluindo o útero, a vagina, as glândulas periuretrais, os vestíbulo vaginal, o clitóris e os pequenos e grandes lábios.

Os andrógenos são esteroides sexuais com 19 átomos de carbono, precursores obrigatórios para a síntese dos estrógenos, estando associados às características sexuais masculinas. Os principais andrógenos produzidos pelas mulheres incluem a testosterona (T), a androstenediona ( $\Delta 4A$ ), o sulfato de desidroepiandrosterona (SDHEA) e a di-hidrotestosterona (DHT). Nas mulheres, o SDHEA é o andrógeno quantitativamente mais abundante, e a T, por sua potência biológica, é o de maior importância.<sup>1</sup> Em mulheres jovens, 25% da T circulante é originário da glândula adrenal, 25% é sintetizado nas células da teca e no estroma ovariano, sob controle do hormônio luteinizante (LH). A partir da conversão periférica de outros andrógenos, ocorre a produção de aproximadamente 50% dos andrógenos, com posterior metabolização pela 5- $\alpha$ -redutase à DHT ou por aromatases a estrógenos.<sup>2</sup>

A testosterona tem sido referida habitualmente como a principal representante da androgenicidade plasmática em mulheres. Considera-se biologicamente ativa a T biodisponível que circula livre ou ligada à albumina e indisponível para ação metabólica a fração aderida à globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). Contudo, a afinidade da SHBG pelos andrógenos é maior do que pelos estrógenos, fazendo as variações nas concentrações de SHBG influenciarem, de forma significativa, nas ações



androgênicas. A forte correlação entre T e SHBG possibilita a utilização da SHBG como marcador indireto de androgenismo feminino.<sup>2</sup>

Decréscimos nos níveis de SHBG são observados em algumas situações, como hipotireoidismo, obesidade, estados de hiperinsulinemia e em uso de glicocorticoides. Por outro lado, elevações na SHBG são relatadas ao longo da vida, com o envelhecimento natural, em resposta às altas concentrações de tiroxina e estradiol, na cirrose hepática e com a terapia hormonal da pós-menopausa.<sup>3</sup>

Os andrógenos, nas mulheres, exercem uma função essencial sobre a sexualidade, influenciando o desejo, o humor, a energia e o bem-estar.<sup>4</sup> Além dos efeitos genitais e sobre a sexualidade, os andrógenos atuam também no Sistema Nervoso Central (SNC), no córtex e em estruturas hipotalâmicas e límbicas, influenciando a liberação de neurotransmissores e modulando importantes funções relacionadas com a sensibilidade, a percepção e o prazer.<sup>5</sup> Evidencia-se, então, a importante participação dos andrógenos sobre a função de estruturas centrais e periféricas envolvidas na saúde, no comportamento e no bem-estar das mulheres.

## ■ ANDRÓGENOS NA MULHER

O declínio dos níveis plasmáticos de andrógenos precedem o estrogênico, resultado desse da redução linear da produção de SDHEA e DHT pelas adrenais a partir da 4ª década de vida e do número crescente de ciclos anovulatórios observados nos últimos anos da menacme.<sup>6</sup> Estudos avaliando as concentrações plasmáticas de T total em mulheres com função menstrual normal demonstram que ocorre uma queda significativa com a idade. Os níveis observados em mulheres, aos 40 anos de idade, representam a metade daqueles vistos aos 20 anos.<sup>7</sup>

Não há completa compreensão a respeito do impacto da menopausa sobre a produção androgênica. Algumas pesquisas comparando os níveis hormonais de T e de  $\Delta 4A$  em veias ovarianas e sangue periférico, associadas a investigações em ooforectomizadas, indicam claramente que, nos primeiros 5 anos após a menopausa, os ovários podem produzir aproximadamente 40% a 50% da T circulante, com variabilidade individual dependente da atividade enzimática das células do estroma ovariano, em particular, da expressão da 3- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase.<sup>8</sup>

De outra parte, ocorrem alterações morfológicas e na função esteróidica ovariana com o advento da menopausa. O ovário pós-menopáusico, em decorrência de sua exaustão folicular, é menor que seu equivalente na menacme. A diminuição mais evidente, de aproximadamente 30% do volume do córtex ovariano, é consequência da acentuada redução de folículos em crescimento e maturação, além da esclerose arteriolar obliterativa e da fibrose cortical decorrente do envelhecimento.<sup>9</sup>

A diversidade de resposta ovariana provavelmente contribui para a controvérsia sobre os níveis plasmáticos de andrógenos após a menopausa. A queda na produção androgênica é um processo fisiológico e contínuo, sugerindo que a elevação na atividade das células estromais ovarianas, em resposta ao LH, serviria como mecanismo compensatório temporário, fornecedor de substrato para a gênese de estrógenos em alguns sítios extragonadais.<sup>2</sup>

## ■ DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA FEMININA

Não existe, na atualidade, um consenso claro sobre a definição clínica da SIA em mulheres e tampouco se conhece a respeito da sua real prevalência. Além disso, a maioria



dos ensaios laboratoriais utilizados para a dosagem das concentrações plasmáticas de T em mulheres não atende adequadamente à aferição de seus níveis, principalmente quando se encontram abaixo da faixa de normalidade ou em seus limites inferiores.

O Consenso de Princeton, em 2001, baseado em ampla revisão da literatura, definiu o conceito de SIA como sendo o conjunto de sintomas clínicos na presença de biodisponibilidade diminuída de T e níveis normais de estrógenos.<sup>10</sup> Os sintomas atribuíveis à insuficiência androgênica podem ser observados no Tabela 24.1.

<b>TABELA 24.1</b> Principais sintomas da deficiência androgênica feminina
Diminuição da sensação de bem-estar
Humor disfórico
Fadiga persistente sem causa estabelecida
Alteração da função sexual, incluindo diminuição da libido, do prazer e da receptividade sexual
Perda de massa óssea e massa muscular
Persistência de sintomas vasomotores, diminuição da lubrificação vaginal pós-menopáusica sob adequada terapêutica estrogênica
Rarefação ou afinamento dos pelos pubianos
Alterações na memória e na cognição

Esses sintomas, em muitos casos, são escamoteados ou, até mesmo, não referidos, sendo potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias, dificultando o correto diagnóstico por parte dos clínicos. No entanto, o diagnóstico de SIA é frequentemente lembrado em pacientes que se submetem à ooforectomia bilateral.

Os andrógenos parecem ter influência significativa no comportamento, na sensação de bem-estar e no humor de mulheres após a menopausa, com melhora nas queixas de depressão, conforme observado em pesquisas com grupos de mulheres submetidas à reposição hormonal androgênica.<sup>11</sup>

As principais causas de redução dos níveis plasmáticos de T estão listados na Tabela 24.2.

<b>TABELA 24.2</b> Causas de redução dos níveis de andrógenos em mulheres
<b>Normal com o avanço da idade</b>
<b>Condições que alteram a produção de testosterona</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ooforectomia</li><li>• Insuficiência ovariana</li><li>• Insuficiência adrenal</li><li>• Doenças crônicas</li><li>• Hipopituitarismo</li></ul>
<b>Tratamento com fármacos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Terapia estrogênica</li><li>• Corticosteroides</li></ul>



## ■ DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA ANDROGÊNICA

Os principais sintomas da SIA, em mulheres, são diminuição da sensação de bem-estar, humor disfórico, fadiga persistente de causa desconhecida, redução da libido e da receptividade sexual e do prazer, sintomas vasomotores e diminuição da lubrificação vaginal, na menopausa, sob estrogenerioterapia adequada, perda de massa óssea e comprometimento da força muscular, rarefação e afinamento dos pelos pubianos. É importante lembrar que o avanço da idade é a causa mais comum de redução dos níveis plasmáticos de T nas mulheres. Outras situações, como a ooforectomia, insuficiência adrenal e ovariana, hipopituitarismo, corticoterapia e a terapia estrogênica, apesar de menos frequentes, são também causas de insuficiência androgênica.<sup>12</sup>

Em 2005, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS)<sup>13</sup> fez algumas recomendações a respeito da terapêutica androgênica (TA):

### ■ IMPORTANTE

- Mulheres pós-menopáusicas com sintomas de insuficiência androgênica, excluídas outras causas, são candidatas à TA.
- Não se recomenda TA desacompanhada de terapêutica estrogênica (TE).
- Não devem ser utilizados testes laboratoriais para o diagnóstico da SIA.
- Antecedendo a TA, é obrigatória a avaliação inicial de lipídios e da função hepática.
- A TA deve ser administrada em baixas doses e por curto período de tempo.
- A via transdérmica (adesivos, creme e gel) parece ser preferível à via oral (VO).
- Implantes e formulações intramusculares apresentam risco de dosagens excessivas.
- Não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias a longo prazo.
- Deve haver monitoramento dos resultados com base na melhora da sexualidade, do bem-estar e no aparecimento de eventos adversos.
- Devem-se individualizar a terapêutica e respeitar inicialmente as mesmas contraindicações da terapêutica estrogênica.
- A TA não deve ser indicada em pacientes com câncer de mama ou endométrio, doença cardiovascular e doença hepática.

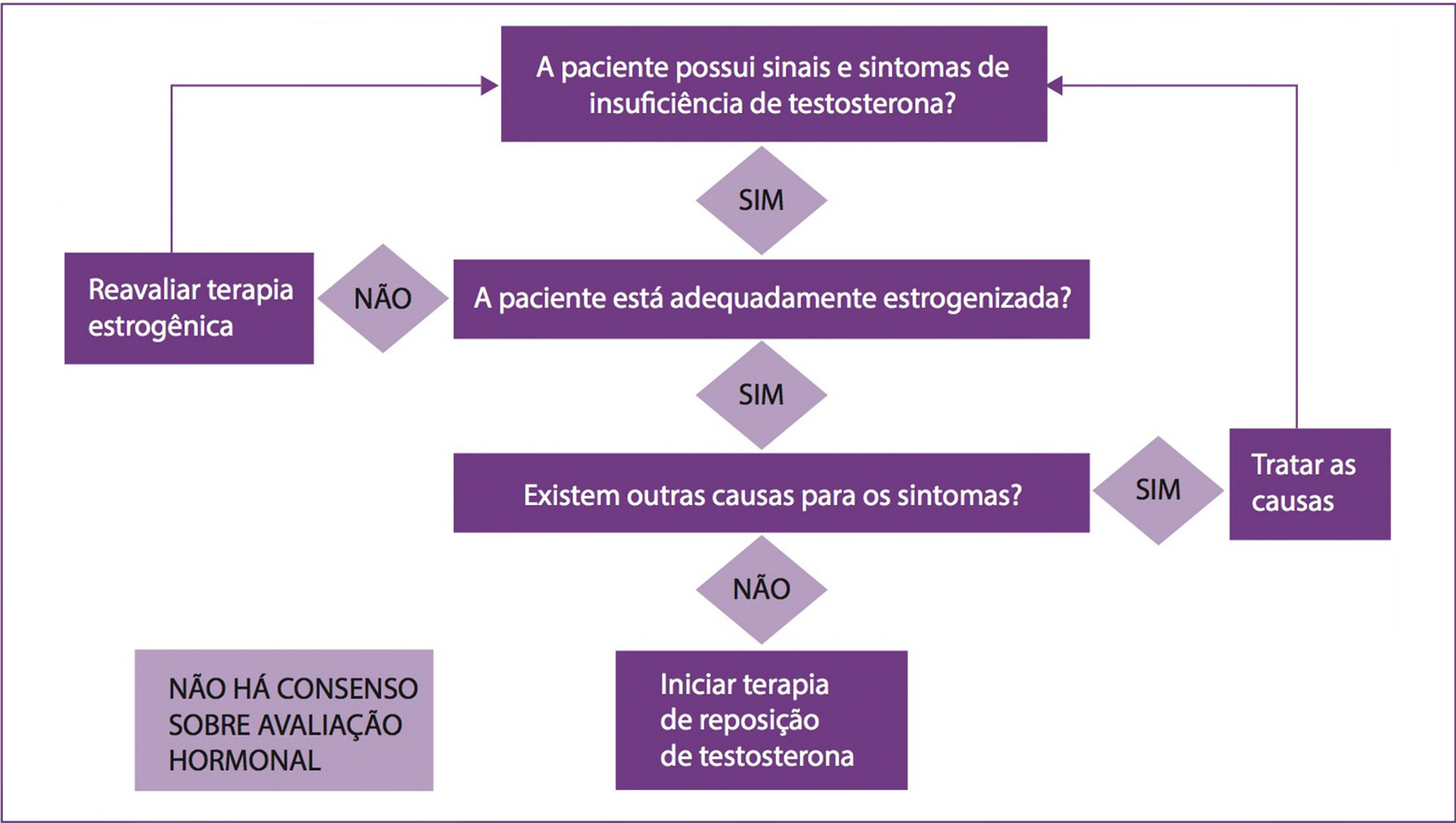
A definição e o diagnóstico da SIA não são exclusivos à insuficiência androgênica, sendo o diagnóstico eminentemente clínico e independente de comprovação laboratorial. Na tentativa de racionalizar a abordagem diagnóstica na suspeita de SIA, o Consenso de Princeton,<sup>10</sup> propôs o roteiro semiótico observado na Figura 24.1.

## ■ CONSEQUÊNCIAS DA SÍNDROME DA INSUFICIÊNCIA ANDROGÊNICA NA MULHER

### ● Efeitos sobre a densidade mineral óssea

Mulheres na menacme com quadro clínico de hirsutismo ou anovulação crônica hiperandrogênica mostram correlação positiva entre os andrógenos endógenos e a densidade mineral óssea (DMO).<sup>14</sup> Na pós-menopausa, em contrapartida, os baixos níveis de andrógenos séricos associam-se à redução massa óssea e ao risco aumentado de fraturas, assim como há evidências de que mulheres submetidas à terapia convencional





**FIGURA 24.1** Fluxograma para o diagnóstico da síndrome da insuficiência androgênica na mulher.<sup>10</sup>

da menopausa associada aos andrógenos promove ganho de massa óssea e aumento dos marcadores bioquímicos de formação óssea.<sup>15</sup>

O ganho de massa óssea observado à exposição androgênica se faz tanto em função do estímulo à diferenciação osteoblástica, síntese da matriz proteica e da mineralização, assim como pela supressão da interleucina-6, promovendo a inibição da gênese osteoclástica. No geral, a redução de massa muscular precede à perda óssea notada nas mulheres após a menopausa.<sup>16</sup>

Baixa DMO e osteoporose são situações clínicas frequentemente notadas em mulheres com insuficiência androgênica, e é reconhecido claramente o efeito anabólico do andrógeno nos ossos, em função da existência de receptores androgênicos nos osteoblastos.<sup>16</sup> Os andrógenos estimulam a proliferação óssea de células ósseas *in vitro*, assim como estimulam os marcadores de formação óssea *in vivo*.<sup>15</sup> Estudos controlados têm demonstrado aumento na DMO com uso de andrógenos isolados, sendo significativamente maior quando associados à TE, se comparado quando esta é empregada isoladamente.<sup>17</sup>

Andrógenos sintéticos, como o undecanoato de testosterona (UT) por VO exibe efeito positivo no osso, e acredita-se que seu efeito hepático possa ser menor que o da metiltestosterona, visto que, após absorção intestinal, sofre um desvio do sistema porta e se dirige ao ducto torácico, chegando ao sangue pelo sistema linfático.<sup>2</sup> A revisão de 3 estudos placebo controlados em mulheres pós-menopáusicas que utilizaram por 3, 12 e 24 meses estrogênio conjugado associado à T oral ou implantes, evidenciou aumento da DMO densitométrica (lombar e trocantérica), assim como nos marcadores de formação óssea (osteocalcina e fosfatase óssea alcalina).<sup>18</sup>

Os andrógenos têm ação reconhecida sobre o metabolismo ósseo, com efeito sinérgico quando associado ao estrogênio, porém não há indicação regulatória para o uso de androgênio na prevenção e no tratamento da baixa DMO.



## ■ Efeitos sobre a composição corporal

O efeito anabólico da T promove a síntese proteica por ativação do sistema IGF-1 intramuscular. Com isso, a administração de andrógenos determina aumento na quantidade de tecido muscular. Ao longo da vida e com o avanço da idade, os níveis reduzidos de T e de seus precursores podem contribuir, de maneira significativa, para a diminuição da massa magra.<sup>19</sup>

O metabolismo basal e o gasto energético têm suas taxas diminuídas progressivamente no período pós-menopáusico, e isso também está relacionado com a redução da massa magra. Isso se faz, provavelmente, porque a diminuição de tecido magro reduz as necessidades energéticas em repouso, e isso, associado à diminuição da atividade física sem uma proporcional redução na ingestão calórica, propicia o acúmulo de gordura corporal.<sup>20</sup>

Parece haver uma correlação positiva entre os anos de menopausa, índice de massa corpórea (IMC) e porcentagem total de gordura corporal, assim como a localização da gordura visceral, que se associa à hipercolesterolemia, aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica e resistência insulínica com influência clara sobre a elevação do risco cardiovascular.<sup>11</sup>

## ■ Efeitos sobre a função sexual feminina

Na atualidade, a deficiência androgênica tem sido considerada um dos componentes etiopatogênicos mais significativos entre todos os demais que interferem na sexualidade feminina. No universo que representa a função sexual, não se deve desconsiderar os diferentes fatores envolvidos, a exemplo das influências socioculturais, relações interpessoais, condições biológicas e principalmente psicológicas.

Existem evidências de que baixos níveis circulantes de T determinam alterações das mais variadas na função sexual feminina. Não obrigatoriamente o nível androgênico baixo é o fator determinante da reduzida função sexual feminina, como se pode observar em um estudo realizado com 1.021 mulheres que laboratorialmente apresentavam baixos níveis de SDHEA, T livre e  $\Delta 4A$  e, em contrapartida, não relatavam nenhum tipo de alteração em suas funções sexuais, medidas por meio de questionário sobre sexualidade.<sup>21</sup> Além dos efeitos nos genitais, os andrógenos exercem papel neuroestrutural no hipotálamo e no sistema límbico, influenciando a liberação de alguns neurotransmissores envolvidos na sensação de prazer e na percepção. Com base nas evidências atualmente disponíveis, parece haver uma coparticipação de estrógenos e andrógenos na estruturação da resposta sexual feminina, envolvendo os efeitos conjuntos nos genitais e no cérebro.<sup>2</sup>

É reconhecido, de longa data, o papel dos esteroides sexuais, em particular dos estrógenos e dos andrógenos, na modulação da função sexual feminina. Existem receptores para os hormônios sexuais em praticamente todos os tecidos do organismo, com evidente expressão nos tecidos genitais e no cérebro, sugerindo, dessa maneira, que há influência dos hormônios sobre a sexualidade e o comportamento, tanto em nível central, com a excitação e desejo, quanto em nível periférico, na produção de muco e lubrificação genital.<sup>2</sup>

Estudos demonstraram que as usuárias de TA tiveram melhora de desejo sexual, excitação, fantasias, frequência, satisfação, orgasmo e do prazer sexual.<sup>22,23</sup> Shifren, em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado mostrou uma larga



diferença entre o efeito da T transdérmica na função sexual de mulheres ooforectomizadas, quando comparado ao grupo placebo.<sup>22</sup> Em uma revisão de 8 estudos randomizados controlados contra placebo em grupos de mulheres pós-menopáusicas, por um período de 9 a 24 semanas de uso de estrógenos isolados ou associados à diferentes apresentações de T (oral, implantes, adesivos) com diversas doses, mostrou, na sua totalidade, aumento dos domínios dos questionários de sexualidade.<sup>18</sup> Estudo recente prospectivo que avaliou o efeito de desidroepiandrosterona (DHEA) a 1% em aplicações intravaginais diariamente, durante 12 semanas, em 216 mulheres pós-menopáusicas mostrou melhora quando comparado ao placebo em vários domínios da sexualidade: 68% excitação, 39% lubrificação, 75% orgasmo e 57% da dispareunia por secura vaginal, sendo considerado uma excelente alternativa terapêutica sem riscos sistêmicos.<sup>23</sup>

O uso de T na dose de 300 mcg/dia, associado a estrógeno em forma de adesivos, por 24 semanas, melhorou a função sexual, principalmente o desejo em mulheres ooforectomizadas, entre 20 e 70 anos de idade, que apresentavam desordem do desejo sexual hipoativo.<sup>24</sup>

A ação do creme de T também foi evidente em mulheres, ainda na menacme, que apresentavam queda da libido e diminuição laboratorial dos níveis séricos de T.<sup>25</sup> Há evidências claras, na atualidade, de que a TA interfere significativamente nos domínios da função sexual feminina, havendo indicação precisa nas mulheres portadoras de SIA.

## ■ Efeitos sobre a qualidade de vida

### IMPORTANTE

Há correlação clara entre os sintomas da insuficiência androgênica e as desordens do humor, a diminuição da libido, a fadiga generalizada, assim como comprovado efeito da TA no humor, no bem-estar geral, na energia e na diminuição dos graus de depressão.

Estudo randomizado, cruzado, placebo controlado, com 31 mulheres na menacme que fizeram uso de 10 mg/dia de creme de T a 1%, por um período de 12 semanas, apresentou resultados estatisticamente significantes, com aumento dos escores de bem-estar geral, nos resultados da escala sexual de Sabbatsberg e na diminuição dos níveis de depressão no inventário de Beck, quando comparados com placebo.<sup>26</sup>

Inúmeros estudos randomizados, duplo-cego e placebo controlados, realizados em grupos de mulheres com insuficiência adrenal ou no período pós-menopáusico natural que fizeram uso de DHEA contra placebo em doses que variaram entre 25 e 100 mg/dia, durante um período de tempo de 3 a 12 meses, demonstraram melhora significativa no bem-estar, no humor e na fadiga, com diminuição da ansiedade e da depressão.<sup>18</sup> Existem fortes evidências clínicas que recomendam o uso de andrógenos nas mulheres que apresentam alterações no bem-estar geral, na energia, no humor, fadiga e nos quadros de depressão que sejam decorrentes da SIA feminina.



## ■ TRATAMENTO COM ANDRÓGENOS

O tratamento androgênico, nomeadamente com a T, tem sua indicação sempre que se considera o diagnóstico de SIA. Ainda que o tratamento da dispareunia secundária à secura vaginal após a menopausa deva ser realizado com o emprego de estrógenos que restauram o pH e o epitélio vaginal, a TE isolada tem-se mostrado ineficaz quando o problema envolve a esfera sexual, como o desejo e a libido.<sup>27</sup>

Como regra geral, a TA não deve ser oferecida para mulheres na pós-menopausa sem o emprego concomitante da TE. É imperioso ainda lembrar que, em mulheres no período menopáusico sob TE, a adição de andrógenos não garante a proteção endometrial, havendo a necessidade também do uso de progestógenos. Existem evidências, na literatura, de que o uso de TA na menopausa associado à terapêutica estroprogestativa mostra benefícios da T sobre o desejo, a responsividade e a frequência da atividade sexual.<sup>22,28,29</sup>

A T administrada por VO tem absorção intestinal e passa por metabolização e inativação hepática antes de atingir os órgãos-alvo. A forma micronizada oral não é bem absorvida e resulta em níveis plasmáticos insuficientes para manifestar efeito terapêutico. A forma alquilada, a saber, a metiltestosterona, nas doses de 1,25 a 2,5 mg/dia é a que acumula maior experiência clínica. Ainda de forma oral, o UT, aprovado para redução da libido em homens e com efeito hepático menor do que a metiltestosterona, empiricamente na dose de 40 mg/dia, tem recebido indicação em mulheres, ainda que suas doses eficazes e seguras não sejam completamente conhecidas.

O fato de as formulações orais de andrógenos normalmente sofrerem a primeira passagem e metabolização hepática pode repercutir em efeitos colaterais, particularmente no perfil lipídico e lipoproteico, com redução dos níveis de HDL-colesterol.

Nas doses atualmente recomendadas, a utilização de andrógenos parece determinar claros benefícios no bem-estar geral, na massa óssea e principalmente na sexualidade, sem efeitos colaterais evidentes. Entretanto, os conhecimentos atuais não permitem o uso de andrógenos a longo prazo, porque o seu papel na aterosclerose e na doença cardiovascular ainda é incerto e não está estabelecido.

A influência do uso da TA foi estudada prospectivamente em 37 mulheres pós-menopáusicas e histerectomizadas, com idade entre 42 e 62 anos, que por um período de 12 semanas, receberam 1 mg/dia de estradiol percutâneo associado à metiltestosterona 1,25 mg/dia ou placebo por VO. Os resultados mostraram que os níveis de colesterol total, LDL-colesterol, triglicerídios não mudaram, bem como houve diminuição significativa do SHBG em ambos os grupos. Aumento do índice de androgênio livre foi observado apenas no grupo de metiltestoterona. Com relação aos fatores de risco cardiovascular, não ocorreram alterações estatisticamente significativas sobre os níveis plasmáticos de fibrinogênio, as pressões sistólica e diastólica, o peso corporal, o IMC e a relação cintura-quadril. Esse estudo sugeriu que a combinação de baixa dose de metiltestosterona e estradiol percutâneo, por 1 ano, não determina aumento significativo nos fatores de risco cardiovascular.<sup>19</sup>

O uso de DHEA intravaginal diário foi avaliado recentemente, por um período de 12 semanas, em 218 mulheres pós-menopáusicas, na faixa entre 42 e 74 anos. As medidas de DHEA e de todos os seus metabólitos no plasma, após 2, 4 e 8 semanas, e ao



fim do estudo, não demonstraram variações significativas durante todo o período de observação.<sup>30</sup> Observações como essa, desencorajam o emprego da DHEA por essa via, com finalidade de TA.

A via de administração parenteral de T mais estudada tem sido a transdérmica, uma vez que a pele absorve rapidamente esse hormônio. A administração por adesivos ou em gel transdérmico, nas doses diárias de 150 mcg a 300 mcg, tem demonstrado bons resultados sobre a sexualidade feminina na pós-menopausa.<sup>29</sup> É preconizada a aplicação dessas formulações na face interna dos braços, das coxas e do abdome inferior.

A via parenteral de administração de T tem se mostrado vantajosa quando comparada à VO.<sup>2</sup> O Tabela 24.3 mostra os fármacos, as vias de administração, as doses e as características das preparações mais frequentemente empregadas em TA.

TABELA 24.3    Preparações utilizadas na terapêutica androgênica feminina			
Fármaco	Via de administração	Dose	Características
Undecanoato de testosterona	Oral	40 mg	Meia-vida curta; 3 doses/dia; prejudica parâmetros lipídicos; promove níveis plasmáticos variáveis de testosterona
Metiltestosterona	Oral	1,25-2,5 mg	Meia-vida curta; 3-5 doses/dia; hepatotóxica; níveis suprafisiológicos de testosterona após absorção
Oxandrolona	Oral	2,5 mg	Administração diária; análogo sintético da testosterona; não sofre aromatização
DHEA	Oral	25-50 mg	Farmacocinética favorável; precursor de andrógenos; não aprovado pela FDA
Cipionato/enantato de testosterona	Injetável	200 mg	Intramuscular; induz níveis de testosterona suprafisiológico
Implante de testosterona	Subcutânea	50-100 mg	Longa duração; inserção a cada 6 meses; não aprovado por órgãos regulatórios; dosagens excessivas; níveis suprafisiológicos
Gel/adesivo de testosterona	Transdérmica	1,25-2,5 mg/dose; 150-300 mcg/dose	Preparação preferencial; farmacocinética mais favorável; meia-vida variável com o tipo de preparação; uso diário; melhor perfil metabólico; ajuste de dose

DHEA: desidroepiandrosterona, FDA: U.S. Food and Drug Administration.



■ **SEGURANÇA, EFEITOS COLATERAIS E CONTRAINDICAÇÕES DA TERAPÊUTICA ANDROGÊNICA**

Sempre que pensamos em indicar a TA, nos deparamos com a inexistência ou a paucidade, em praticamente todo mundo, em preparações ou opções destinadas ao uso em mulheres. Obviamente, essa dificuldade espelha as questões de segurança, ainda não muito claras, em particular, para uso a longo prazo, fazendo com que os órgãos regulatórios tenham dificuldade para aprovar as distintas modalidades de TA.

O objetivo principal que se deve ter com a TA é prover uma quantidade de hormônios que propicie concentrações plasmáticas normais ou próximas ao limite superior da normalidade, sendo, assim, improvável o aparecimento de manifestações androgênicas. Estas compreendem o crescimento piloso, o hirsutismo, a acne, a calvície temporal, a hipertrofia do clitóris e o aprofundamento da voz.

A presença de eventos adversos ao tratamento com T está relacionada com a via de administração, dose empregada e sensibilidade individual. As manifestações desfavoráveis sobre o perfil lipídico e lipoproteico estão restritas à VO, praticamente não ocorrendo com a via parenteral de administração de T. Com relação à sexualidade, a exacerbação de pensamentos e fantasias sexuais pode considerar a necessidade de redução das doses ou interrupção completa do tratamento. Os potenciais efeitos colaterais da TA estão listados na Tabela 24.4.

<b>TABELA 24.4</b> Efeitos colaterais da terapia androgênica feminina
• Hirsutismo
• Alopecia
• Virilização (clitoremegalia, voz grossa)
• Acne e aumento da oleosidade da pele e do cabelo
• Agressividade
• Redução níveis de HDL-colesterol
• Resistência à insulina e aumento da gordura abdominal
• Hepatotoxicidade
• Câncer de mama
• Câncer de endométrio

A possível relação da TA com o câncer de mama tem sido lembrada com frequência, ainda que não esteja demonstrada de maneira clara. Receptores androgênicos são encontrados em cerca de 50% dos tumores de mama, estando associados à sobrevida maior em pacientes operadas de câncer de mama e com respostas mais favoráveis à hormonioterapia em doença avançada.<sup>31</sup>

A influência da suplementação de estradiol esterificado associado à metiltestosterona foi estudado em 31.842 mulheres pós-menopáusicas participantes do Women’s Health Initiative – Observational Study (WHI-OS), por um período de 4,6 anos, evi-



denciou que as usuárias de E + T não tiveram impacto significativo no risco do câncer de mama [RR = 1,42 (IC 95%; 0,95 a 2,11)].<sup>32</sup>

Os estudos clínicos com terapia exógena de T possuem limitações significativas e ainda são inconclusivos para relacionar ao risco ou não de câncer de mama.

A depleção estrogênica e a atividade da aromatase observada na menopausa determinam aumento nos níveis de T livre, e isso pode elevar o risco de câncer de mama.<sup>33</sup> Estudo de coorte prospectivo com mulheres pós-menopáusicas usando diferentes formulações contendo T, no Nurses' Health Study, após seguimento de 2 anos, mostrou consistente elevação no risco de câncer de mama invasivo em usuárias de estrógeno combinado à T.<sup>34</sup> Frente às evidências atuais, não se recomenda o uso de andrógenos em mulheres que possuam fatores de risco pessoais ou familiares associados ao câncer de mama.

As contraindicações da reposição androgênica na mulher podem ser divididas em absolutas (gravidez, lactação, policitemia, acne grave, hiperplasia ou câncer endometrial, câncer de mama, cardiopatias, hepatopatias e insuficiência renal) e relativas (hirsutismo e acne moderada, alopecia androgênica, hiperlipidemia e síndrome metabólica).

## CONCLUSÃO

Os efeitos adversos da administração de andrógenos são reversíveis na sua quase totalidade, com a suspensão do tratamento. No entanto, é aconselhável que, aproximadamente 2 meses após o início da TA, se realizem dosagens sanguíneas de hemoglobina, de enzimas hepáticas e dos níveis séricos dos lipídios. O controle ultrassonográfico endometrial e a mamografia devem ser realizados com periodicidade anual, assim como se faz na terapêutica estrogênica.<sup>18</sup>

Vale ressaltar que não se deve indicar a TA em pacientes que não estejam adequadamente estrogenizadas e que atualmente não existem dados de segurança sobre a TA em usuárias a longo prazo. As mesmas considerações e contraindicações para a TE são válidas e aplicáveis para a TA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Landscape C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15: 213-28.
2. Fernandes CE, Rennó J Jr., Nahas EAP, Melo NR et al. Síndrome de insuficiência androgênica – Critérios diagnósticos e terapêuticos. *Rev Psiquiatr Clin.* 2006; 33(3): 152-61.
3. Tchernof A, Toth MJ, Poehlman ET. Sex hormone-binding globulin levels in middle-age premenopausal women. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1875-81.
4. Davis SR, Burger H. Androgen and post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2759-63.
5. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Jul 2. [Epub ahead of print]
6. Mushayandebvu T, Castracane DV, Gimpel T. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril.* 1996; 65: 721-3.
7. Zumoff B, Strain GW, Miller LK et al. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1429-30.



8. Dupont E, Labrie F, Luu TV. Immunocytochemical localization of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4-isomerase in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 994-8.
9. Wheba S, Fernandes CE, Ferreira JA et al. Transvaginal ultrasonography assessment of ovarian volumes in postmenopausal women. *Rev Paul Med.* 1996; 114(3): 1152-55.
10. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002; 77(4): 660-65.
11. Leão LMC, Duarte MPC, Farias MLF. Insuficiência androgênica na mulher e potenciais riscos da reposição terapêutica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49:205-16.
12. Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: Summary of critical issues. *Fertil Steril.* 2002; 77(4): 94-9.
13. NAMS. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: Position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2005; 12(5): 496-511.
14. Zborowski JV, Cauley JA, Talbott EO et al. Bone mineral density, androgens and the polycystic ovary: The colpex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3496-506.
15. Raisz LG, Wiita B, Artis A et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 37-43.
16. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril.* 2002; 77: 34-41.
17. Barrett-Connor E. Efficacy and safety of estrogen/androgen therapy menopausal symptoms, bone, and cardiovascular parameters. *J Reprod Med.* 1998; 43: 746-52.
18. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(1): 1-11.
19. Leão LMC, Duarte MP, Silva DM et al. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: A randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(1): 131-9.
20. Keller JL, Casson PR, Toth MJ. Relationship of androgens to body composition, energy and substrate metabolism and aerobic capacity in healthy, young women. *Steroids.* 2011; 76(12): 1247-51.
21. Davis SR, Davison SL, Donath S et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005; 294(1): 91-6.
22. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med.* 2000; 343: 682-8.
23. Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009; 16(5): 923-31.
24. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2006; 13(3): 387-96.
25. Goldstat R, Briganti E, Tran J et al. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood and sexual function in premenopausal women. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society.* 2003; 10(5): 390-98.
26. El-Hage G, Eden JA, Manga RZ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. *Climacteric.* 2007 Aug; 10(4): 335-43.
27. Lasley BL, Crawford S, McConnell DS. Adrenal androgens and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011; 38(3): 467-75.
28. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril.* 2003; 79(6): 1341-52.
29. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005; 165(14): 1582-9.



30. Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009; 16(5): 897-906.
31. Dimitrakakis C. Androgens and breast cancer in men and women. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(3): 533-47.
32. Ness RB, Albano JD, McTiernan A et al. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med*. 2009; 169(1): 41-6.
33. Somboonporn W, Davis SR. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas*. 2004; 49(4): 267-75.
34. Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY et al. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2006; 166(14): 1483-9.



INTRODUÇÃO

A falência ovariana precoce (FOP), também conhecida como menopausa prematura, é caracterizada por amenorreia, elevação das gonadotrofinas hipofisárias e deficiência dos esteroides sexuais, ocorrendo antes dos 40 anos de idade. Afeta 1% a 2% das mulheres antes dos 40 anos e 0,1% das mulheres antes dos 30 anos de idade.<sup>1</sup> Quanto à sua instalação, a FOP pode ser primária ou secundária.

ETIOLOGIA

Na grande maioria dos casos de falência primária, a causa é desconhecida. As anormalidades cromossômicas (especialmente no cromossomo X), polimorfismos no gene do receptor do hormônio folículo estimulante (FSH), mutação na inibina B, deficiências enzimáticas e doenças autoimunes podem estar envolvidas. A FOP secundária é observada em sobreviventes pós-tratamento cirúrgico, quimioterápico ou radioterápico de doenças malignas.<sup>2</sup> Podemos dividir as causas em 2 categorias: as que ocorrem por depleção folicular e as decorrentes de disfunção folicular (Tabela 25.1).

TABELA 25.1 Etiologia e classificação da FOP<sup>8</sup>

Depleção folicular	Disfunção folicular
<b>Diminuição do número inicial de folículos</b> Disgenesia gonadal pura Aplasia ou hipoplasia tímica Idiopática <b>Atresia folicular acelerada</b> Relacionada ao cromossomo X Síndrome de Turner Mosaicos de X Deleções de X Galactosemia Iatrogênica Agentes virais Autoimunidade Defeito da regulação do ciclo celular oócito-específico Idiopática	<b>Deficiências enzimáticas</b> 17- $\alpha$ -hidroxilase 17, 20-liase Colesterol desmolase Galactose-1-fosfato-uridil-transferase <b>Autoimunidade</b> Ooforite linfocítica Imunoglobulinas bloqueadoras do receptor das gonadotrofinas Anticorpos antigonadotrofinas <b>Defeitos de sinalização</b> Gonadotrofina anormal Receptor de gonadotrofina alterado Proteína G anormal <b>Iatrogênica</b> <b>Idiopática</b>



## ■ Depleção folicular

### Número inicial de folículos deficientes

Resulta de alterações no mecanismo que regula a migração das células germinativas, a proliferação mitótica das oogônias e o início da meiose para formar os folículos primordiais. Exemplos: 1- disgenesia gonadal pura familiar 46,XX, 2- inativação da proteína óssea morfogenética 4 (BMP4), a qual leva à ausência de células germinativas e 3- aplasia ou hipoplasia tímica.<sup>1</sup>

Os pacientes com a forma afolicular da FOP não apresentam, necessariamente, amenorreia primária e ausência de caracteres sexuais secundários. Anormalidades leves na formação das células germinativas podem, inicialmente, suportar desenvolvimento puberal normal e, até mesmo fertilidade, mas eventualmente resultam em FOP devido à depleção prematura de folículos.<sup>1</sup>

### Atresia folicular acelerada

#### Alterações do cromossomo X

Os 2 cromossomos X ativos e intactos são necessários para impedir a atresia folicular acelerada durante a vida pré-natal tardia (após a vigésima semana de gestação). Na Síndrome de Turner (45,XO e nos mosaicismos 45,XO, 45,XO/46,XX, 45,XO/47,XXX), as células germinativas migram para a prega gonadal, mas os oócitos primários sofrem atresia acelerada, provavelmente devido à perda da dosagem diploide de 1 ou mais genes vitais para o desenvolvimento gonadal.<sup>1,3</sup>

Os segmentos cromossômicos FOP 1 (Xq21.3-q27) e FOP 2 (Xq13.3-q21.1) são importantes para definir a função ovariana. Existe aumento da incidência familiar de FOP nas mulheres com pré-mutações da síndrome do X frágil, decorrente de alterações no gene FMR1, o qual se localiza no segmento cromossômico FOP 1. De interesse clínico, o início mais precoce (entre 16 e 21 anos) da disfunção ovariana ocorre em pacientes com deleções na região FOP 2, quando comparadas àquelas com deleções na região FOP 1 (entre 24 e 29 anos).<sup>1,3</sup>

O risco de ter um cariótipo anormal é tanto maior quanto menor a idade de instalação da falência ovariana. Análise cromossômica é sempre recomendada devido ao maior risco de desenvolvimento de tumor gonadal, associado à presença de fragmentos do cromossomo Y nessas pacientes.

### Galactosemia

É uma doença autossômica recessiva rara causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridil-transferase (GALT), com consequente acúmulo de galactose e seus metabólitos. Oitenta e um por cento das mulheres afetadas desenvolvem FOP, a maioria logo após a puberdade.<sup>1</sup>

### Quimioterapia, irradiação e toxinas ambientais

Inicialmente a quimioterapia (QT) destrói as células da granulosa e teca em proliferação, as quais são os componentes primários dos folículos em desenvolvimento. Posteriormente, e em especial com os agentes alquilantes, há alteração do DNA das células dos folículos primordiais não proliferativos. A idade da paciente, a dose e o tipo de droga são os principais fatores preditivos do desenvolvimento da disfunção ovariana



após a QT (Tabela 25.2). Pacientes na pré-puberdade são relativamente resistentes aos efeitos ovarianos dos agentes alquilantes.<sup>1</sup>

**TABELA 25.2** Risco estimado de disfunção gonadal com drogas citotóxicas<sup>2</sup>

Risco alto	Risco médio	Risco baixo
Ciclofosfamida	Cisplatina	Vincristina
Clormetidina	Carboplatina	Metrotrexato
Busulfan	Doxorubicin	Bleomicina
Mefalan		Mercaptopurina
Procarbazina		Vinblastina
Clorambucil		

Falência ovariana induzida por radiação é dependente da idade da paciente e da dose recebida. Uma dose de radiação ovariana maior ou igual a 600 cGy produz falência ovariana em virtualmente todas as pacientes com mais de 40 anos, mas há diferenças significantes na sensibilidade entre os indivíduos.<sup>1,4</sup> Com relação às toxinas ambientais, sabe-se que mulheres fumantes apresentam menopausa mais precoce que as não fumantes.<sup>1</sup>

Agentes infecciosos

Caxumba, infecção por *Shigella*, malária e varicela têm sido implicadas como causas raras de FOP.<sup>4</sup>

Disfunção folicular

Algumas pacientes com FOP têm oócitos e folículos de aparência normal, embora eles não funcionem adequadamente, mesmo na presença de níveis adequados de gonadotrofinas.<sup>1</sup> Nessas formas foliculares, há possibilidade de retorno da função ovariana de forma espontânea ou induzida.<sup>4</sup>

Deficiências enzimáticas

Deficiências da colesterol desmolase (SCC), 17- $\alpha$ -hidroxilase (17OH), 17, 20-liase e aromatase podem impedir a síntese de estrógeno, resultando em retardo puberal, amenorreia primária e aumento dos níveis de gonadotrofinas, apesar da existência de folículos primordiais aparentemente normais. Pacientes com a forma clássica de deficiência de SCC são incapazes de produzir qualquer esteroide biologicamente ativo e raramente sobrevivem até a vida adulta.<sup>1,4</sup> Pacientes com deficiência da 17OH desenvolvem hipertensão, hipocalemia, amenorreia primária e ausência do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. A deficiência da aromatase se manifesta com retardo puberal, amenorreia hipergonadotrófica e múltiplos cistos ovarianos.<sup>1</sup>

A falta de retroalimentação negativa do estrógeno sobre as gonadotrofinas pode resultar em crescimento folicular excessivo e desregulado, sendo que as pacientes podem apresentar ovários palpáveis ao exame físico, com risco de torção e infarto ovarianos.<sup>1</sup>



## Defeitos de sinalização

Defeitos nas gonadotrofinas, em seus receptores ou na proteína G (sinalização pós-receptor) podem resultar em falência ovariana.<sup>1</sup> Mutações dos genes da subunidade  $\beta$  do FSH, do gene KAL e do gene DAX-1 alteram a síntese e a secreção das gonadotrofinas. Mutações do gene da subunidade  $\beta$  do FSH foi descrita em uma paciente com amenorreia primária, desenvolvimento precário dos caracteres sexuais secundários e infertilidade. A síndrome de resistência ovariana (ou de Savage) é decorrente de alteração em nível de receptor ou pós-receptor das gonadotrofinas. Mutações do receptor de LH pode se manifestar com amenorreia primária ou secundária, sendo que as pacientes descritas atingiram os estádios puberais IV ou V de Tanner. As pacientes com mutação do receptor de FSH apresentam amenorreia primária hipergonadotrófica e desenvolvimento variável de características sexuais secundárias.<sup>1,4</sup> Resistência ovariana, devido a defeito no sistema de geração de AMP cíclico, foi demonstrada em paciente com pseudo-hipoparatiroidismo, a qual apresentava amenorreia secundária e hipoestrogenismo hipergonadotrófico.<sup>1</sup>

## FOP de causa autoimune

Corresponde a cerca de 20% dos casos de FOP. Seu diagnóstico é relativamente difícil e baseado na exclusão de outras causas conhecidas de FOP, além da presença de 1 ou mais critérios para doenças autoimunes.<sup>6,7</sup> As evidências que suportam um papel da autoimunidade na patogênese da FOP são:

### Associação com outras doenças autoimunes

Em 2% a 10% dos casos, a FOP está associada à doença de Addison (DA), caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs).<sup>1,7</sup> FOP está presente em 17% a 50% dos casos de SPA do tipo 1 e em 4% a 7% dos casos de SPA do tipo 2.<sup>6</sup> No entanto, a maioria das pacientes com FOP não apresenta DA associada. Nestas, a FOP pode se apresentar de forma isolada (1%) ou estar associada a outras doenças autoimunes diferentes da DA (em até 57% dos casos).<sup>6,7</sup> A autoimunidade tireoidiana é a alteração autoimune mais prevalente (14% a 27%) associada à FOP na ausência de envolvimento adrenal, seguida pela presença de anticorpos anticélulas parietais (4%), *diabetes mellitus* do tipo 1 (2%) e miastenia *gravis* ou positividade para anticorpos antirreceptor de acetilcolina (2%).<sup>7</sup>

## Autoanticorpos circulantes

### Anticorpos antiovário

São encontrados em até 67% das pacientes com FOP isolada, em 75% daquelas com FOP associada a outras doenças autoimunes e em 78% daquelas com antecedente de cirurgia pélvica.<sup>1</sup> Dessa forma, esses anticorpos são comuns na FOP, mas sua especificidade e importância patogênica são questionáveis. Ainda não está estabelecido se eles são simplesmente um epifenômeno secundário à liberação de antígenos após o dano celular.<sup>6</sup> Além disso, sua existência é transitória: eles estão presentes na fase inicial da destruição folicular, mas desaparecem nos estágios mais tardios da doença.<sup>1</sup>



### *Anticorpos antirreceptor de gonadotrofinas*

Anticorpos bloqueadores do receptor de FSH foram primeiramente identificados em 3 pacientes com miastenia *gravis* e hipogonadismo hipergonadotrófico, sugerindo mecanismo imunológico comum.<sup>1,6,7</sup> Imunoglobulinas (IgGs) capazes de bloquear a síntese de DNA induzida por FSH nas células da granulosa foram demonstradas em 81% das pacientes com FOP, indicando interferência com a função pós-receptor. Entretanto, esses estudos utilizaram receptores de gonadotrofinas não humanos.<sup>1,6,7</sup>

### *Anticorpos antizona pelúcida*

Interferem com a interação espermatozoide-oócito e com o desenvolvimento folicular, podendo ocasionar depleção folicular e amenorreia. Estão presentes em 5,6% das mulheres com infertilidade, 9% daquelas com FOP e em 50% das pacientes menopausadas, sugerindo que a reatividade contra proteínas ovarianas possa ser secundária ao dano folicular, mais que uma resposta autoimune primária.<sup>7</sup>

### *Anticorpos anticélulas produtoras de esteroides*

São IgGs que se ligam às células produtoras de esteroides (ACPE) dos ovários (células da teca, hilares, da granulosa e corpo lúteo), testículos (células de Leydig), placenta (sinciciotrofoblastos) e córtex adrenal.<sup>1,7</sup> Estão presentes em 87% das mulheres com FOP associada à DA, mas são raramente encontrados (2% a 7%) no soro de pacientes com FOP na ausência de DA.<sup>6,7</sup> Uma vez que 40% das pacientes com DA e função ovariana normal, positivas para ACPE, desenvolvem falência gonadal após um período de 10 a 15 anos da detecção desses anticorpos, eles são considerados marcadores de falência ovariana.<sup>1</sup>

Os ACPE podem ser citotóxicos para as células da granulosa humanas em cultura. Esses anticorpos são reativos predominantemente contra a SCC e a 17OH, mas também contra uma proteína de 51 KDa das células da granulosa e placenta e a 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo II (3 $\beta$ -HSD)<sup>10</sup>. Autoanticorpos anti-3 $\beta$ -HSD, detectados por “immunoblot”, foram encontrados em 21% das pacientes com FOP.<sup>18</sup> Diferentemente, quando dosados por meio de imunoprecipitação, foram observados em apenas 2% a 12% dos casos de FOP, sugerindo que esses anticorpos tenham baixo significado como marcador diagnóstico de FOP.<sup>7</sup>

### *Evidência histológica de ooforite*

Está presente em 11% das pacientes com FOP. Todas as pacientes positivas para ACPE têm ooforite linfocítica, mas esta é um achado excepcional (menos de 3%) nas pacientes com FOP isolada ou não associada à DA. Mais da metade das pacientes com FOP, ooforite e ACPE têm cistos ovarianos. O aumento ovariano e a formação de cistos podem ser resultado da produção local de linfocinas e da alteração da esteroidogênese folicular, com consequente aumento dos níveis de gonadotrofinas. Geralmente, há depleção folicular e, algumas vezes, no estágio final do processo autoimune, as glândulas podem parecer fibróticas (ovários em fita) ou atrofiadas. Em 40% dos casos, alguns ou numerosos folículos ovarianos podem ser detectados. Em cerca de 10% dos casos, há grande número de folículos imaturos; esses casos provavelmente representam ocorrências de síndrome de resistência ovariana.<sup>1,7</sup>



Histologicamente, infiltrado mononuclear é concentrado ao redor dos folículos em desenvolvimento, poupando os folículos primordiais e o córtex ovariano. O infiltrado é intenso nas células da teca interna e externa; no início, preservando as células da granulosa, até que ocorra a luteinização do folículo. Folículos atrésicos e, quando presentes, corpo lúteo ou albicans, também apresentam infiltrado. Este também pode ser observado nas regiões medular e hilar dos ovários, assim como nas regiões perivascular e perineural do hilo ovariano. Análise imuno-histoquímica da ooforite revela que as células inflamatórias se constituem, principalmente, de linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>), poucas células B, macrófagos, células *natural killer* (NK) e um grande número de plasmócitos, que secretam IgG, imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA) *in situ*. O significado da expressão inapropriada das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II nas células da teca e da granulosa luteinizada ainda permanece obscuro, devido ao fato de poder ser induzida *in vitro* na presença de interferon- $\gamma$ .<sup>1,7</sup> Cabe ressaltar que a ausência de ooforite linfocítica não pode ser considerada evidência conclusiva contra uma etiologia autoimune.<sup>6</sup>

### Infecções

Três e meio por cento das pacientes com FOP de causa autoimune têm antecedentes de varicela, malária ou infecções por *Shigella* ou citomegalovírus, e 3% a 7% das pacientes que contraíram caxumba apresentaram ooforite.<sup>1</sup>

### Resposta imune mediada por células

Há aumento das células B produtoras de anticorpos (CD5<sup>+</sup>19<sup>+</sup>) e baixo número de células T efetoras supressoras (CD8<sup>+</sup>57<sup>+</sup>), além da diminuição do número e/ou da atividade das células NK.<sup>6,7</sup> O número de linfócitos T ativados circulantes está aumentado em cerca de 35% das pacientes com FOP.<sup>1,7</sup> No entanto, mulheres na pós-menopausa também podem apresentar a alteração. Possivelmente, o hipoenestrogenismo hipergonadotrófico presente nas mulheres com FOP e também naquelas pós-menopausa seja o responsável pelo aumento do número de linfócitos T ativados circulantes.<sup>1,6,7</sup>

### Recuperação da função ovariana após terapia imunossupressiva

Os agentes mais empregados são os corticosteroides,<sup>6</sup> embora plasmaferese, timectomia ou terapia com IgG iv também possa ser utilizada.<sup>1</sup>

### Marcadores imunogenéticos

Na FOP associada à DA, como parte da SPA do tipo 2, o haplotipo predominante é HLA-B8/DR3, mas o HLA-A9 também é comumente encontrado. Na FOP como parte da SPA do tipo 1, foi observada associação com o HLA-A3.<sup>1,7</sup> Na FOP isolada, foi demonstrada a presença do HLA-B35 em 37% dos casos (risco relativo de 2.99) e do HLA-DR3 em 53% dos casos (risco relativo de 4.3).<sup>6</sup>

### Modelos animais

#### Imunização com antígenos ovarianos

Ooforite autoimune experimental pode ser induzida em camundongos BALB/c, utilizando-se extratos ovarianos bovinos associados ao adjuvante de Freund. A imunização



produz ooforite alérgica após 14 dias, com infiltração ovariana por linfócitos, macrófagos e plasmócitos. Diferentemente do observado na ooforite autoimune humana, os principais alvos do ataque imune são o espaço interfolicular e os folículos primordiais e secundários. Essa ooforite também pode ser induzida pela transferência passiva de linfócitos do sangue periférico de ratos imunizados com antígenos ovarianos para animais normais, indicando que as células T e B são importantes na patogênese da doença. Anticorpos antiovarianos não são detectados no soro dos animais antes do 28º dia e podem interferir com antígenos da zona pelúcida (ZP), inibindo a fertilização e/ou alterando a ovulação.<sup>7</sup>

### *Imunização com zona pelúcida*

Coelhos imunizados com antígeno da ZP não ovulam em resposta à administração de hCG, e os folículos em desenvolvimento desaparecem. O aspecto histológico de agrupamentos de células de suporte sem um oócito localizado centralmente indica que anticorpos anti-ZP interromperam a diferenciação normal do desenvolvimento folicular precoce (tempo de produção da ZP). Ooforite clássica não aparece, como no caso da imunização com proteína ovariana. A diferença na morfologia ultraestrutural sugere que este seja um mecanismo improvável de FOP em humanos.<sup>1,7</sup>

Em certas espécies de ratos, imunização com o antígeno 3 da ZP (ZP3) induziu ooforite semelhante à doença humana. As lesões foram atribuídas às células T específicas para o ZP3, as quais, quando transferidas para camundongos, causaram ooforite. O antígeno, nesse processo, poderia ser criado pela liberação de ZP3 por meio da atresia folicular.<sup>1</sup> A ZP3 de camundongo e a humana apresentam 67% de identidade. As células T CD4+ reativas contra a ZP3 produzem interleucina-2, interferon- $\delta$  e fator de necrose tumoral (TNF), mas não interleucina-4, indicando uma resposta do tipo Th1. Células B autorreativas contra antígenos ovarianos podem ser geradas após a transferência das células T e podem ser ativadas a produzir anticorpos anti-ZP3 *in vivo* pelas células T específicas anti-ZP3.<sup>7</sup> Um outro mecanismo pelo qual autoanticorpos anti-ZP3 podem ser induzidos é por meio de mimica molecular. Existe homologia entre o ZP3 e a cadeia  $\delta$  do receptor de acetilcolina do camundongo, o qual também pode causar ooforite severa e estimular a proliferação de clones de células T específicos anti-ZP3. Entretanto, o receptor de acetilcolina humano não compartilha nenhuma sequência com a proteína ZP3 humana, tornando este mecanismo improvável para a patogênese da FOP humana. A associação entre FOP e miastenia *gravis*, na qual os anticorpos antirreceptor de acetilcolina estão presentes, permanece uma coincidência notável e não esclarecida.<sup>1,7</sup>

### *Timectomia neonatal*

Foi descrita a ocorrência de disgenesia ovariana e alterações inflamatórias na tireoide, na hipófise, nos testículos, na mucosa gástrica e nas glândulas salivares em certas linhagens de camundongos submetidos à timectomia no terceiro dia de vida. A timectomia em uma idade precoce ocasiona a perda de células reguladoras e/ou células T supressoras CD4+, as quais são geradas no timo apenas após a primeira semana de vida e controlam o repertório de células CD4+ autorreativas. Consequentemente, as células autorreativas permanecem na circulação e levam ao dano tecidual autoimune.<sup>1,7</sup>

Histopatologicamente, observa-se infiltrado linfocitário difuso e acometimento dos folículos em desenvolvimento por monócitos, macrófagos, neutrófilos e plasmócitos.



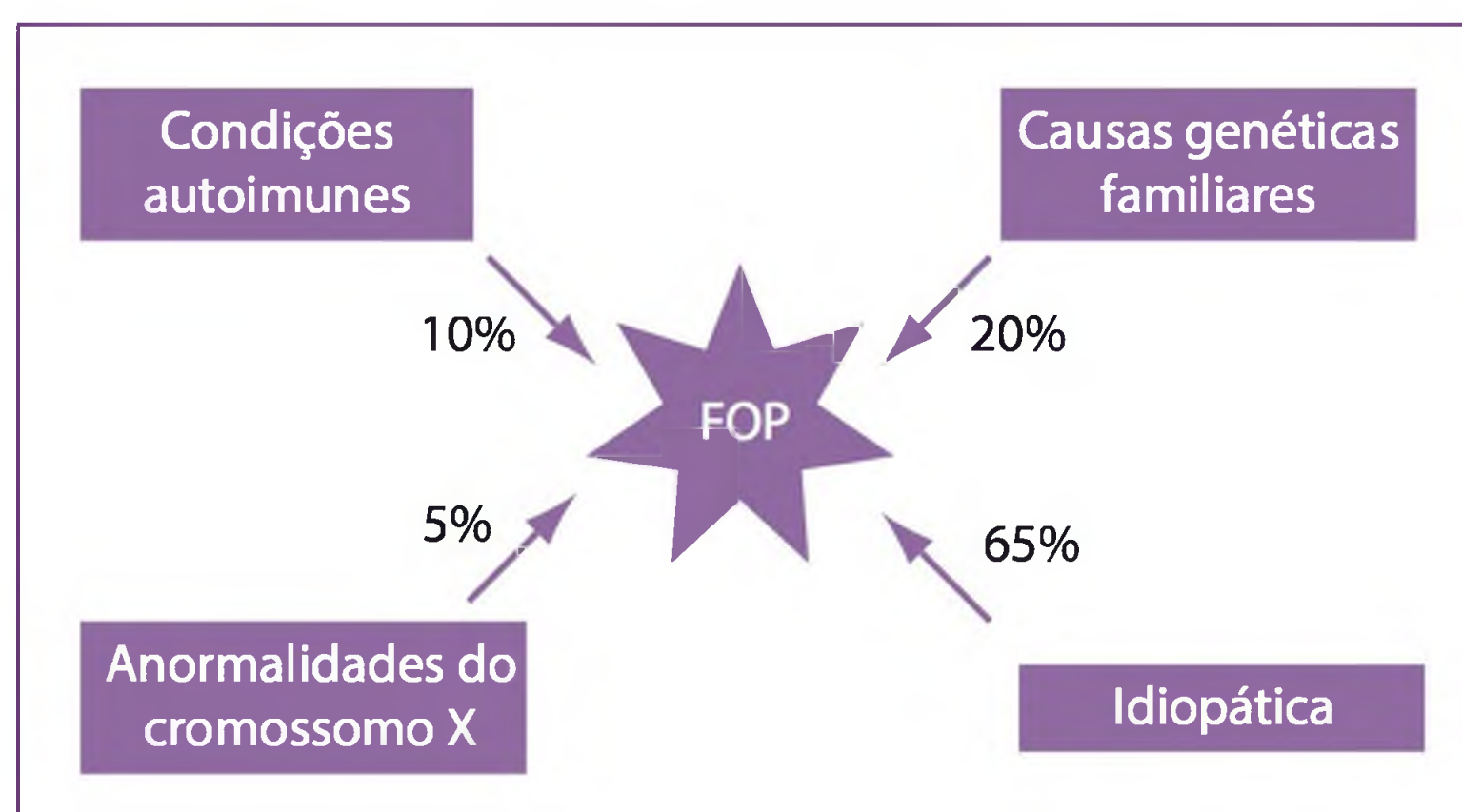
A ooforite pós-timectomia e o aparecimento de anticorpos antiovarianos ocorrem em uma progressão ordenada, que é potencializada pela puberdade, implicando a presença de um antígeno estimulado por gonadotrofinas.<sup>1,7</sup> A ooforite linfocítica é mais intensa entre 4 a 14 semanas após a timectomia, com a reação inicial direcionada contra os folículos em desenvolvimento; há colapso dos folículos ovarianos e perda de oócitos. Anticorpos antiovarianos, contra a ZP, o oócito, as células da granulosa, teca e células produtoras de esteroides são detectados na quarta semana e desaparecem na décima quarta semana, quando o ovário se torna atrófico. A doença parece ser mediada pelas células T. Este quadro histológico e sorológico é comparável à condição humana da FOP por ooforite.<sup>7</sup>

### *Transferência de células T normais para camundongos atímicos singênicos (nu/nu)*

Os camundongos atímicos nu/nu apresentam função deficiente das células T. Quando timócitos CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> de camundongos normais, no período neonatal, são transferidos para esses camundongos atímicos, cerca de 50% a 75% deles desenvolvem ooforite autoimune e/ou gastrite. As células causadoras de doença são do tipo Th1.<sup>7</sup>

### **Patogênese da FOP de causa autoimune**

Ooforite autoimune resulta da perda de tolerância imunológica contra antígenos ovarianos e é mediada tanto pela imunidade celular quanto pela humoral. É multifatorial, necessitando de fatores genéticos (entre eles, o sistema antígenos leucocitários humanos – HLA) e ambientais (infecções virais) para o seu desenvolvimento. Autoantígenos glandulares podem se combinar mais facilmente com certas moléculas do sistema HLA que com outras ou, ainda, os genes desse sistema podem controlar o repertório de células T.<sup>7</sup> Em uma fase inicial, há acúmulo de células apresentadoras de antígeno (células dendríticas e macrófagos) no tecido ovariano, possivelmente devido à presença de neoantígenos (vírus, drogas etc.), à alta taxa de metabolismo ou ao crescimento das células endócrinas ou ainda devido a alterações vasculares que permitem a migração das células dendríticas. Em uma fase tardia, ocorre produção aparentemente descontrolada de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> autorreativas e de autoanticorpos da classe IgG nos linfonodos de drenagem. Finalmente, o ataque imunológico gerado por células T autorreativas, citocinas e autoanticorpos ocasiona destruição do tecido glandular, que é extremamente suscetível.<sup>7</sup> A Figura 25.1 sumariza as causas de FOP.<sup>8</sup>



**FIGURA 25.1** Causas de FOP.<sup>9</sup>



## ■ DIAGNÓSTICO

A FOP pode apresentar-se de diferentes formas, porém manifesta-se mais frequentemente como amenorreia secundária ou irregularidade menstrual antes de 40 anos de idade, acompanhado ou não de sintomas decorrentes do hipoenstrogenismo, como fogachos, sudorese noturna e secura vaginal. Casos diagnosticados antes dos 20 anos, em geral, são menos sintomáticos.<sup>1</sup> Uma pequena porcentagem de 10% de mulheres pode apresentar-se com amenorreia primária, nas quais uma causa genética é o mais provável. O diagnóstico é confirmado ao se demonstrar hipogonadismo hipergonadotrófico com pelo menos 2 dosagens de FSH > 40 mUI/L, em ocasiões separadas por, pelo menos, 1 mês de intervalo. As amostras de gonadotrofina devem ser coletadas após 3 a 4 meses de amenorreia ou irregularidade menstrual. Caso estejam na faixa menopausal, devem ser repetidas após 4 semanas juntamente com a dosagem sérica de estradiol, confirmando o hipogonadismo. Avaliar a função tireoidiana e os níveis de prolactina é recomendável no diagnóstico diferencial de amenorreia. Um retardo no diagnóstico da falência ovariana prematura pode acarretar perda óssea secundária à deficiência estrogênica. Mulheres com menopausa precoce têm 50% mais fraturas quando comparadas com mulheres em menopausa aos 50 anos, portanto, deve-se sempre associar uma avaliação da massa óssea por ocasião do diagnóstico.<sup>8,10</sup>

## ■ História clínica

Na maioria das mulheres, não existem sinais e sintomas óbvios que precedem a irregularidade menstrual. A maior parte delas tem história menstrual normal, idade da menarca e possível fertilidade antes dos sintomas iniciais de falência ovariana. Algumas pacientes desenvolvem amenorreia abruptamente após ciclos regulares, ou mais comumente após interrupção do uso de contraceptivos orais ou após gravidez. Outras apresentam padrão menstrual irregular anos antes da amenorreia. Há ainda as que nunca chegaram a menstruar.

Nas mulheres com amenorreia secundária, um dado mais precoce até que a irregularidade menstrual pode ser história pregressa de infertilidade e abortamento de repetição. Alguns autores denominaram de falência ovariana oculta ou baixa reserva ovariana as mulheres com ciclos regulares porém FSH alto, infertilidade e má resposta à indução de ovulação ou abortos. Farhi *et al.*<sup>11</sup> descreveram 12 mulheres inicialmente diagnosticadas como portadoras de infertilidade sem causa aparente ou anovulação, que apresentavam perfil hormonal, inclusive FSH normal. Todas eram classificadas como “más respondedoras” por não terem respondido adequadamente à dose alta de HMG (gonadotrofinas menopausais humanas, 5 amps/dia durante 5-8 dias), tanto por não ter havido desenvolvimento folicular quanto pelos baixos níveis de estradiol alcançados. Todas essas pacientes desenvolveram FOP em um período curto: o FSH na fase folicular precoce subiu de uma média de 5,4 para 53,5 mUI/L cerca de 9 meses após as tentativas de gravidez.<sup>8</sup>

Nos casos de amenorreia secundária, após exclusão de gravidez, a paciente deve ser arguida sobre infecções previa por caxumba, varicela, tuberculose, malária, shigelose.<sup>2</sup> A irregularidade menstrual também pode ser secundária a disfunção tireoidiana e estados hiperandrogênicos como a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A história pregressa deve excluir causas iatrogênicas, como cirurgia pélvica prévia, quimio ou radioterapia, e doenças autoimunes. Embora na maioria dos casos a FOP ocorra esporadicamente,



existe história familiar positiva em 10% a 15% dos casos. Assim sendo, essas pacientes devem ser arguidas sobre a família, bem como a ocorrência de outras doenças autoimunes, como hipotireoidismo, insuficiência adrenal, hipoparatiroidismo, vitiligo e *diabetes mellitus*.<sup>12</sup> Deve-se pesquisar história familiar de menopausa precoce (antes dos 40 anos) ou cedo (entre 40 e 45 anos). Nas com amenorreia secundária, deve-se questionar também se há casos na família de debilidade mental em homens, que apontam para a possibilidade de que esses pacientes sejam portadores da Síndrome do X frágil.

A paciente pode referir sintomas decorrentes da deficiência estrogênica, como sintomas vasomotores, suores noturnos, distúrbio no sono, secura vaginal e dispareunia. Entretanto, nem todas as pacientes têm níveis de estrógeno muito baixos e, na grande maioria, a citologia vaginal encontra-se normal quanto aos níveis de estrógeno.<sup>12</sup>

### Exame físico

O exame físico pode revelar a associação com outras doenças autoimunes, como hiperpigmentação ou vitiligo (as quais estão associadas com insuficiência adrenal autoimune). Baixa estatura, pescoço alado e hipertelorismo podem ser indicativos de Síndrome de Turner. Nos casos da Síndrome do X frágil, podemos encontrar retardo mental, demência, tremor ou ataxia.<sup>12</sup>

### Laboratório

Em mulheres abaixo dos 40 anos, amenorreia de pelo menos 4 meses, acompanhada de 2 dosagens de FSH igual ou acima de 40 mUI/mL, com, no mínimo, 1 mês de intervalo tem sido considerada o selo diagnóstico de FOP.<sup>1</sup>

No entanto, em termos evolutivos, dosagens seriadas de FSH apresentam pouca sensibilidade e especificidade na predição de fertilidade e função ovariana futura.<sup>13</sup> Rebar<sup>14</sup> descreveu flutuações de estradiol plasmático > 50 pg/mL em mulheres com FOP e, confirmando seus achados, em 65 mulheres com FOP estabelecida e cariótipo normal seguidas por Nelson<sup>6</sup> com dosagem hormonal semanal durante 4 meses, 50% demonstraram algum grau de desenvolvimento folicular (estradiol > 50 pg/mL) e 16% apresentaram níveis de progesterona compatíveis com ovulação (> 3 ng/mL).

Uma prática comum tem sido o “teste da progesterona”, com o intuito de avaliar os níveis de estrógeno endógeno. Usualmente a dose diária de 10 mg de acetato de medróxiprogesterona por 10 dias não promove sangramento nas mulheres com FOP, diferentemente das mulheres com reserva estrogênica normal, que sangram após a parada da progesterona. Por outro lado, o teste pode ser erroneamente interpretado na presença de função ovariana intermitente, retardando o diagnóstico. O teste da progesterona não substitui a dosagem de FSH no diagnóstico de FOP.<sup>6</sup>

Recentemente tem-se preconizado a dosagem de inibina, especialmente a B, para o diagnóstico de FOP. Em 73 pacientes, a manutenção de níveis baixos de inibinas A e B após QT correlacionou-se positivamente com o desenvolvimento de falência ovariana.<sup>15</sup>

Para avaliação da reserva ovariana pré-estímulo à ovulação em mulheres selecionadas, testes de estímulo com clomifene ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) têm sido mais informativos que valores isolados no terceiro dia do ciclo de FSH > 10 mUI/mL ou que a inibina B < 45 pg/mL. A dosagem da inibina isolada não se correlacionou com pior prognóstico reprodutivo em 106 mulheres estudadas pré-indução de ovulação. O teste de estímulo com clomifene é realizado pela administração de 3 mg de citrato de clomifene/kg/dia até, no máximo, 150 mg/dia durante 5 dias (usualmente do quinto ao



nono dia do ciclo). Dosam-se estradiol (E2), hormônio luteinizante (LH), FSH basais e pós-clomifene. O normal é o LH dobrar o valor basal e o FSH aumentar menos que o LH. Na baixa reserva ovariana, ocorre maior liberação de FSH e pequeno aumento do E2. A soma do FSH basal e do final superior a 26 correlacionou-se com mau prognóstico para fertilidade. Este tipo de teste dinâmico pode, contudo, apresentar variabilidade interciclos considerável, devido às flutuações do FSH.<sup>8</sup>

O EFORT é outro teste que visa avaliar reserva ovariana, com base no incremento do E2 e da inibina B, 24 h após a administração de FSH. Em 85 mulheres menstruando regularmente, de 18 a 39 anos, correlacionou-se melhor com a resposta à indução de ovulação e foi mais reprodutível que valores basais de FSH ou que o teste da clomifene realizados em 1 a 4 ciclos seguidos.<sup>16</sup>

Outra arma diagnóstica com utilização e interesse crescente é a dosagem do hormônio antimuleriano (AMH), produzido pelo desenvolvimento dos folículos antrais. Acredita-se ser um excelente medidor da reserva ovariana e poderia predizer a idade da menopausa, entretanto, mais estudos ainda são necessários. Sua vantagem é poder ser dosado em qualquer fase do ciclo menstrual.<sup>1</sup>

### ■ Cariótipo

Quando a falência ovariana se apresenta com amenorreia primária, em 50% dos casos está associada a alterações no cariótipo. Por outro lado, naquelas com amenorreia secundária, a maioria apresenta cariótipo normal. Anormalidades no cromossomo X frequentemente estão associadas a formas familiares de FOP. A região Xq13 a Xq26, com exceção do Xq22, do braço longo do cromossomo X é fundamental para o desenvolvimento e a função dos ovários. Translocação, deleção, inversão e duplicação nessa região têm sido associadas à FOP.<sup>6</sup>

### ■ Estudo genético

O estudo é obrigatório naquelas pacientes com história familiar de FOP, a fim de afastar a síndrome do X frágil, principalmente se houver associação com retardo mental. Cerca de 14% das mulheres com história familiar de FOP têm pré-mutação no gene FMR1, comparado com 2% das mulheres portadoras da forma esporádica de FOP. O gene FMR1 é o responsável pela síndrome do X frágil, uma repetição tripla ligada ao X. Mulheres com pré-mutação no gene FMR1 têm risco aumentado de darem à luz crianças com retardo mental, 5% a 10% delas engravidam após remissão espontânea da função ovariana. Nessas pacientes, é fundamental o aconselhamento genético.

### ■ Imagem

O ultrassom pélvico ou transvaginal é um método não invasivo que pode trazer subsídios ao diagnóstico. Os ovários podem apresentar-se pequenos e em fita, com diminuição do volume uterino na amenorreia primária. Na amenorreia secundária com cariótipo normal, o ultrassom pélvico ou transvaginal demonstra, em 50% dos casos, folículos ovarianos que funcionam intermitentemente.

Da mesma forma do que se observa em relação à variação do FSH, seguindo 65 mulheres com FOP por meio de ultrassom transvaginal semanal por 4 meses, Nelson observou que 40% desenvolveram folículos antrais ao ultrassom.<sup>17</sup> Após amenorreia estabelecida, foram descritos folículos ao ultrassom até 6 anos depois, e gravidez ocorreu até 16 anos após o diagnóstico de FOP.



Nas mulheres com a chamada baixa reserva ovariana, apesar de 40% demonstrarem atividade folicular espontânea, há uma correlação pobre entre diâmetro folicular visualizado ao ultrassom e níveis de E2 plasmático,<sup>17</sup> mostrando que os folículos não devem estar “saudáveis”. Com o advento das técnicas de fertilização *in vitro*, pôde-se constatar que muitos dos folículos induzidos nessas pacientes apresentavam-se “vazios”, isto é, ausência de oócitos ou oócitos de má qualidade, não se obtendo fertilização.

Recentemente foi descrito que o volume ovariano ao ultrassom transvaginal pode, por si só, ao longo das décadas, refletir o número de folículos ovarianos remanescentes e determinar a reserva ovariana.<sup>8</sup>

### ■ Biópsia de ovário

A biópsia de ovário para diagnóstico de ooforite ou para determinação das formas foliculares ou não foliculares de FOP não tem sido prática habitual. Gravidez tem ocorrido apesar de a biópsia constatar falta de folículos. Entretanto, gonadectomia está indicada para prevenção de gonadoblastoma naqueles pacientes que o cariótipo demonstrar fragmentos ou o cromossomo Y.<sup>18</sup>

Foram observadas alterações como infiltrado linfocítico na ooforite autoimune, folículos escassos na amenorreia secundária e praticamente ausência de folículos na amenorreia primária.

Estudos mostrando ampla variação no número e na distribuição de folículos ovarianos no mesmo ovário e na mesma paciente demonstraram que a avaliação da reserva ovariana por meio da biópsia de ovário é difícil e inacurada. Lambalk<sup>19</sup> utilizou ovários de pacientes em idade reprodutiva, removidos em cirurgias por patologias não ovarianas, para contar o número e o tipo de folículos em biópsias múltiplas e no ovário total. Os resultados mostraram que valores de folículos estimados por biópsias foram extremamente variáveis devido à ampla variação na distribuição de folículos na superfície ovariana. Esse procedimento, portanto, não é recomendado atualmente para avaliar potencial reprodutivo. Além disso, a biópsia ovariana, mesmo que por meio do ultrassom transvaginal, é um método invasivo que pode levar à formação de aderências.

## ■ CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA ESTROGÊNICA

A expectativa média de vida nas mulheres com FOP tem sido 2 anos menos quando comparadas com aquelas que atingem a menopausa ao redor dos 55 anos de idade, e vários estudos têm mostrado aumento da mortalidade em portadoras de FOP. As mulheres não tratadas têm risco aumentado de desenvolver osteoporose, doenças cardiovasculares (DCVs), demência, declínio da cognição e doença de Parkinson.<sup>1, 20</sup>

## ■ TRATAMENTO

Apesar da heterogeneidade de causas que acarretam a falência ovariana prematura, os objetivos fundamentais do tratamento são os mesmos: a terapia de reposição hormonal (TRH) e a gravidez na mulher jovem.

Os conceitos de tratamento envolvem restauração, preservação e substituição da função ovariana. Até o momento, não existe tratamento efetivo que normalize a função ovariana. A preservação da função usando criopreservação e auto ou xenotransplante



podem vir a ser possíveis em um futuro próximo. Também o desenvolvimento das pesquisas referentes aos receptores estrogênicos pode mudar os antigos conceitos da TRH.

### ■ Terapia de reposição hormonal

O principal objetivo da reposição hormonal nas pacientes portadoras de FOP refere-se ao alívio dos sintomas provenientes da deficiência estrogênica, à manutenção da massa óssea e à minimização do risco de eventos cardiovasculares. Nas adolescentes, a TRH pode ser útil na indução dos caracteres sexuais secundários. Até o presente, são poucas as evidências conclusivas quanto ao melhor método de reposição, que inclui os anticoncepcionais orais (ACO) ou a TRH pós-menopausa clássica.<sup>1</sup>

Mulheres com FOP, a princípio, requerem doses maiores de estrógeno do que as menopausadas fisiológicas ao redor dos 50 anos de idade, entretanto, naquelas em idade puberal, as quais ainda não completaram a maturação óssea, as doses devem ser menores e progressivas. Os esquemas incluem estrógeno equino conjugado (EEC), nas doses de 0,15 mg a 0,3 mg, ou etinilestradiol, na dose de 100 ng/kg de peso/dia inicialmente. Adesivos de estradiol com 25 µg cortados pela metade também podem ser utilizados na terapia inicial com baixas doses. As doses podem ser aumentadas com auxílio da monitorização da idade óssea, bem como da progressão puberal. Caso ocorra perda sanguínea, deve-se associar progesterona para proteção endometrial, como acetato de medroxiprogesterona 12 dias por mês, na dose de 5 mg/dia, noretisterona, na dose de 0,7 mg/dia, por 12 dias, gestodene, 75 µg/dia ou progesterona natural, na dose de 50 mg/dia, 12 dias por mês.<sup>21</sup>

Durante a fase reprodutiva, o objetivo é que a mulher atinja níveis de estradiol séricos compatíveis com a fase folicular do ciclo menstrual (300 a 400pg/mL), podendo ser usado 100 µg de estradiol transdérmico/dia ou doses equivalentes por via oral na ausência de hepatopatia severa.<sup>1,12</sup> Nas mulheres não hysterectomizadas, deve-se associar a progesterona, de preferência a progesterona micronizada, na dose de 200 mg/dia durante 12 dias por mês. Existem várias apresentações que contemplam essa associação usadas na pós-menopausa que podem ser utilizadas. Deve-se, porém, ajustar a dose de acordo com a faixa etária.

Gravidez pode ocorrer na mulher com FOP que faz uso da TRH e deve ser descontinuada, uma vez confirmada a gestação.

A FOP não tem consequências quando a mulher já completou sua vida reprodutiva, comparada àquelas que desejam engravidar. Se elevados níveis de FSH indicam depleção de folículos primordiais, mulheres com FOP deveriam ser estéreis. Entretanto, existem relatos de gestações em mulheres afetadas que ocorreram durante a estrogenterapia, levando à hipótese de que o estrógeno pode ter efeito saudável na foliculogênese e na concepção. Aumento da ligação dos receptores de FSH após administração exógena de estrógeno também tem sido demonstrado em ratas.

Outros estudos têm associado corticosteroides ao estrógeno para promover ovulação induzida por hMG. Em estudo recente, o corticoide não influenciou a resposta ovariana a gonadotrofinas.<sup>22</sup>

Diversos são os esquemas possíveis para TRH, e seus prós e contras devem ser absolutamente individualizados, quanto a dose, tipo de estrógeno, via de administração e associação com progestógenos.

A reposição androgênica também deve ser considerada naquelas mulheres que referem fadiga persistente, perda ou diminuição da libido, além da reposição de estrógenos.



### ■ Terapia não hormonal

A utilização de bisfosfonados orais também tem sido proposta na prevenção da osteoporose, sem, entretanto, atuar na sintomatologia decorrente do hipostrogenismo. Ingesta diária de 1.200 mg de cálcio elementar e manutenção de níveis séricos de vitamina D3 de, no mínimo, 30 ng/mL (75 nmol/L) estão igualmente indicados na preservação da massa óssea.<sup>22</sup>

### ■ Restauração da função ovariana

O tratamento para restaurar a função ovariana na FOP envolve 3 hipóteses. A primeira seria a supressão dos elevados níveis de gonadotrofinas, melhorando a resposta ovariana às gonadotrofinas endógenas ou exógenas; a segunda seria um efeito rebote, após a supressão das gonadotrofinas, aumentando a possibilidade de ovulação espontânea ou induzida; e a terceira seria a imunossupressão, aumentando a responsividade às gonadotrofinas endógenas ou exógenas. Esse conceito terapêutico baseia-se na etiologia autoimune da FOP. Uma das mais importantes questões é se os poucos oócitos remanescentes nos ovários da mulher com FOP são de qualidade e, uma vez atingido o crescimento folicular *in vivo* ou *in vitro*, manteriam sua capacidade reprodutiva.<sup>23</sup>

### ■ Preservação da função ovariana

A preservação do potencial reprodutivo começa a ser oferecida para as pacientes com elevado risco de desenvolver FOP, como as que vão receber QT ou radioterapia e as com história familiar de FOP, por meio da criopreservação, da maturação ovariana *in vitro*, do auto ou do xenotransplante.

### ■ Doação de oócitos

A doação de oócitos é uma opção viável para engravidar usando transferência intratubária de gametas (GIFT), intrauterina ou transferência tubária, que tem sido descrita como melhor que fertilização *in vitro*. A taxa de gravidez na transferência tubária tem sido de 40% a 50% enquanto a intrauterina, de 20% a 30%. Novos métodos de concepção assistida, como canulação tubária com histeroscópio ou ultrasonografia, podem evitar a necessidade de laparoscopia e anestesia.<sup>23</sup>

A chance de concepção espontânea na mulher cariotipicamente normal com FOP é aproximadamente 5% a 15%, portanto, naquelas que não desejam conceber, deve ser utilizada anticoncepção oral em baixas doses.<sup>1,2</sup>

### ■ Apoio psicológico

A paciente jovem, portadora de FOP, necessita ser muito bem-orientada quanto à natureza e ao prognóstico da patologia. A grande maioria delas deverá receber TRH por longo período, fato que dificulta a aderência, além da fertilidade que, muitas vezes, está comprometida de forma irreversível.

Em resumo, a mulher jovem portadora de FOP necessita identificar a causa básica da patologia, receber reposição adequada de estrógeno e progesterona e ser introduzida em um programa de fertilização assistida.<sup>1</sup>



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2011; 37(1): 35-42. Review. 2- 38
2. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010; 376(9744): 911-21. Review.
3. Hassum Filho PA, Silva IDC, Verreschi, ITN. O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001; 45: 339-42.
4. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North AM*. 1998; 27: 989-1006.
5. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita. In: Borges DR, Rothschild HA. Atualização terapêutica. 21<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda. 2003. secção 5. p. 377-81.
6. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: Management challenges. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(5): 273-9.
7. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *End Rev*. 1997; 18: 107-34.
8. Pardini DP, Silva RC, Clapauch R. Falência Ovariana Precoce. Projeto Diretrizes. 2006; vol VI: 249-64.
9. Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction*. 2010; 140(5): 633-41. Epub 2010 Aug 17. Review.
10. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Meno-pause*. 2007; 14(3): 567-71.
11. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels. *Hum Reprod*. 1997; 12(2): 241-3.
12. Lawrence M, Nelson M. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2009; 360(6): 606-14.
13. Boyers SP, Luborsky JL, De Cherney AH. Usefulness of serial measurements of serum follicle stimulating hormone and estradiol in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1988; 50: 408-12.
14. Rebar RW & Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*. 1990; 53(5): 804-10.
15. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol*. 2002; 187(1-2): 93-105.
16. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB and Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Human Reproduction*. 2004; 19(3): 590-5.
17. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(5): 1470-5.
18. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*. 1998; 70(1): 1-11.
19. Lambalk CB, Koning CH, Flett A, van Kasteren Y, Gosden R and Homburg Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2004; 19(5): 1055-9.
20. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010; 67: 91-3.
21. Burger HG. Physiological Principles of Endocrine Replacement: Estrogen. *Horm Res*. 2001; 56(suppl 1): 82-5.
22. Corenblum B, Rowe T, Taylor PJ. High-dose, short-term glucocorticoids for the treatment of infertility resulting from premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 1993; 59: 988-91.
23. Kasteren Y. Treatment concepts for premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Invest*. 2001; 8(1): 58-9.



# Riscos e benefícios da terapia hormonal da menopausa

26

LENORA MARIA CAMARATE SILVEIRA MARTINS LEÃO  
DÉBORA VIEIRA SOARES

## INTRODUÇÃO

Embora a menopausa seja um evento conhecido desde a antiguidade, somente no século XX, com o aumento da expectativa de vida da mulher, o isolamento dos esteroides ovarianos e a aprovação da comercialização de estrógenos equinos conjugados (EEC) pelo Food and Drug Administration (FDA), em 1942, a terapia de reposição do estrógeno tornou-se justificável e possível.<sup>1</sup> Ao controlar os sintomas climatéricos, o tratamento trouxe significativo benefício para a qualidade de vida da mulher, tornando-se popular na década de 1960 devido aos investimentos maciços em propaganda e pesquisa e, particularmente, após a publicação do livro *Feminine Forever*, no qual a menopausa foi abordada como uma doença tratável pela reposição estrogênica.

Na segunda metade dos anos 1970, 2 publicações relevantes associaram o uso de estrógenos isolados ao aumento da incidência de câncer de endométrio, alertando para os riscos desse tratamento.<sup>2,3</sup> Esse risco foi, porém, rapidamente abolido pela adição de progestógenos à terapia estrogênica nas mulheres com útero.<sup>4</sup> Na mesma época outro grande benefício do tratamento foi reconhecido em conferência de consenso do National Institutes of Health (NIH), realizada em 1984, ao estabelecer-se que a reposição de estrógenos era o tratamento mais efetivo para prevenir a perda óssea após a menopausa.<sup>5</sup>

Além dos benefícios sobre sintomas vasomotores, urogenitais e densidade mineral óssea (DMO), nos anos 90, muitos estudos observacionais e epidemiológicos começaram a demonstrar risco cardiovascular relativo significativamente mais baixo em usuárias de terapia hormonal da menopausa (TH) quando comparadas às não usuárias.<sup>6,7</sup> Estudos clínicos comprovaram alterações favoráveis no perfil metabólico de mulheres submetidas à estrogênioterapia,<sup>8</sup> sugerindo-se que a TH poderia ser utilizada para a prevenção de doenças crônicas, como a aterosclerose, doença coronariana e acidente vascular cerebral (AVC). Essas evidências, associadas à observação de baixo risco absoluto para câncer de mama em usuárias da terapia, incentivaram muito o uso da TH. Entretanto, a publicação de grandes estudos multicêntricos, randomizados, placebo-controlados, particularmente o Women's Health Initiative Investigators (WHI),<sup>9</sup> divulgado a partir de 2002, desencadeou grande controvérsia sobre a TH, reduzindo drasticamente sua utilização. Em conjunto, a análise inicial destes estudos não demonstrou qualquer benefício significativo da terapia estrogênica ou estro-progestagênica na prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares.<sup>9,10</sup> Ao contrário



do esperado, com base nos grandes estudos observacionais, no WHI verificou-se um aumento do risco para fenômenos tromboembólicos, AVC e câncer de mama nas mulheres que utilizaram estrógeno associado ao progestógeno e aumento de trombose e AVC naquelas que utilizaram o estrógeno isoladamente. Algumas características metodológicas deste estudo, como a idade avançada da amostra estudada e a avaliação de um esquema terapêutico fixo, impediram a generalização das conclusões, motivando reanálises mais detalhadas daqueles resultados e outros estudos controlados. À luz de novos conhecimentos, diversas sociedades têm emitido frequentes posicionamentos com o objetivo de atualizar a compreensão dos riscos e benefícios da TH no tratamento de sintomas relacionados à menopausa e na prevenção de doenças, considerando as especificidades relacionadas aos fatores genéticos, à idade, ao tempo decorrido desde a menopausa, às diferentes formulações, doses e esquemas terapêuticos hoje disponíveis.

## ■ RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA

### ■ Sintomas vasomotores

O controle dos sintomas vasomotores permanece como o principal benefício e indicação para a TH. Durante a transição menopáusica, a instabilidade vasomotora afeta de 60% a 80% das mulheres, potencialmente aumentando a irritabilidade, dificultando a concentração e o sono, com prejuízos significativos na qualidade de vida.<sup>11</sup> Em uma revisão publicada pelo Instituto Cochrane, calcula-se que a estrogenerioterapia isolada ou associada ao progestógeno reduz em 75% a frequência e em 87% a intensidade dos sintomas vasomotores.<sup>12</sup> Estudos mais recentes indicam que a utilização de doses baixas pode ser efetiva.<sup>13</sup> Até o momento, a reposição de estrógeno, em todas as suas apresentações sistêmicas, é a única opção terapêutica aprovada pelo FDA para atenuação de sintomas vasomotores.<sup>14</sup> O uso de progestógeno isolado reduz sintomas vasomotores de forma menos efetiva.<sup>12,15</sup>

### ■ Sintomas urinários

Meta-análises de estudos controlados com placebo e as revisões do Instituto Cochrane indicam que a terapia sistêmica com doses-padrão de estrógeno, melhora significativamente os sintomas decorrentes da bexiga hiperativa (polaciúria, nictúria, disúria, urgência urinária) e que este benefício é ainda maior com o uso de estrógenos por via vaginal.<sup>16,17</sup> Adicionalmente, segundo análise de 9 estudos apropriados envolvendo 3.345 mulheres após a menopausa, a via de administração vaginal apresenta também importante benefício no controle das infecções recorrentes do trato urinário, definidas pela confirmação de 3 infecções/ano ou 2 infecções/6 meses.<sup>18</sup> Uma recente revisão do WHI sugeriu que a terapia com estrógenos por via oral, independentemente da coadministração de progestógeno, eleva o risco para litíase renal.<sup>19</sup>

### ■ Sintomas genitais

O estrógeno é o tratamento mais efetivo para a reversão dos sintomas moderados e severos de atrofia vulvar e vaginal, que incluem a secura vaginal, prurido vulvar, leucorreia e dispareunia. Algumas formulações sistêmicas com baixas doses podem não controlar adequadamente os sintomas da vaginite atrófica, sendo necessária a adição de estrógenos tópicos os quais, como consenso, apresentam maior benefício sobre crescimento e maturação celular, pH e vascularização da parede vaginal.<sup>20</sup> Doses tão



baixas quanto 10 µg/dia de creme ou 10 a 25 µg/dia na forma de tabletes têm sido consideradas efetivas<sup>21-23</sup> para o tratamento dos sintomas locais, com absorção sistêmica pequena, observada principalmente no início do tratamento e em vaginas muito atroficas.<sup>24</sup> Tomando-se por base as atuais evidências, a opção por estrogenerioterapia vaginal isolada em doses baixas dispensaria o uso de progestógenos e a monitorização do endométrio. Contudo, faltam estudos de longa duração que suportem esta conduta a longo prazo.<sup>25</sup> Dessa forma, qualquer episódio de sangramento genital durante o tratamento com estrógeno tópico deve ser imediatamente investigado.

## ■ Função sexual

Mesmo que em doses muito baixas, tanto a estrogenerioterapia sistêmica quanto a tópica melhoram significativamente a dispareunia, apresentando efeito benéfico na função sexual de mulheres com atrofia urogenital relacionada à deficiência estrogênica.<sup>26,27</sup> Existem, entretanto, poucas evidências de que a TH tenha influência na função sexual de mulheres sem sintomas urogenitais ou naquelas com desordem hipoativa do desejo sexual, a qual parece ser influenciada por fatores psicológicos, emocionais e pelos androgênios. Contudo, em respeito ao estabelecido em consenso, a adequada estrogenerização deve sempre preceder a indicação da administração de testosterona em mulheres com suspeita clínica e laboratorial de insuficiência androgênica.<sup>28</sup>

## ■ Sistema cardiovascular

### Doença coronariana

Observações de que a doença cardiovascular (DCV) aumentava exponencialmente com a idade após a menopausa e de que usuárias da terapêutica de reposição estrogênica apresentavam redução de 35% nos eventos cardiovasculares,<sup>29</sup> associadas às evidências científicas de que o estrógeno endógeno apresentava efeitos protetores tanto em fatores circulatórios quanto diretamente na parede de vasos<sup>30,31</sup> sugeriram fortemente que o risco cardiovascular poderia ser reduzido com a TH, mas, conforme mencionado anteriormente, os resultados do WHI não favoreceram essa hipótese. Ainda não está claro, entretanto, se os resultados deste grande estudo controlado que avaliou os efeitos cardiovasculares dos EEC (0,625 mg/dia) associados ou não à medroxiprogesterona (MP) na dose de 2,5 mg/dia podem ser extrapolados para outras doses, formulações e esquemas terapêuticos e, principalmente, se os benefícios cardiovasculares poderiam ter sido observados se as componentes da amostra estudada, ao início do tratamento, fossem mais jovens ou tivessem menor tempo decorrido desde a menopausa.

Essa hipótese do “tempo” ou “janela de oportunidade” tem sido sugerida por grandes estudos observacionais, experimentais e muitos outros clínicos controlados. Em um exame recente do Nurses’ Health Study, que acompanhou 29.380 mulheres durante 28 anos, os autores concluíram que mulheres jovens submetidas à ooforectomia bilateral apresentavam, durante sua vida, aumento significativo do risco para DCV e AVC quando comparadas às não ooforectomizadas, mas que este risco era atenuado naquelas tratadas precocemente com estrógeno.<sup>32</sup> Estes achados clínicos corroboram os estudos experimentais de Clarkson *et al.*<sup>33</sup> nos quais, repetidamente observa-se que, somente quando iniciada precocemente, a TH retarda a progressão do processo aterosclerótico em macacas submetidas à castração cirúrgica.



Em uma meta-análise de 19 estudos randomizados envolvendo 16 mil mulheres na menopausa com idade média de 55 anos, também foi observada correlação entre o benefício cardiovascular e a instituição precoce da terapia.<sup>34</sup> Paralelamente, o exame de subgrupos do WHI compostos por mulheres com faixa etária mais baixa/ menor tempo de hipoestrogenismo tem indicado que os efeitos da TH na DCV variam em função da época da instituição do tratamento, observando-se redução do risco de eventos cardíacos nas mulheres que iniciam a TH antes de completados 10 anos em menopausa.<sup>35</sup> Nestas reanálises do WHI foram observados menores escores de cálcio em artérias coronarianas de mulheres que iniciaram EEC por via oral em torno dos 50 anos de idade e, em concordância, menor número de revascularizações, eventos cardiovasculares e morte por infarto agudo do miocárdio antes dos 60 anos neste subgrupo.<sup>36</sup>

Considerando-se estas evidências e a importância de investimentos na prevenção primária da DCV, que é responsável por aproximadamente 40% das mortes após a menopausa, representando mortalidade quase 10 vezes maior do que a observada em decorrência do câncer de mama<sup>37</sup> 2 grandes estudos prospectivos e randomizados, o *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) e o *Early VS Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) estão sendo desenvolvidos. Estes estudos testam a hipótese de que, se iniciada logo após a menopausa, a TH reduz a progressão da aterosclerose minimizando o risco de DCV. Ambos estão avaliando (através do espessamento da íntima/média de carótidas e acúmulo de cálcio em artérias coronarianas) os efeitos da TH oral e transdérmica na progressão da aterosclerose em mulheres recrutadas na perimenopausa.

Além da influência do tempo, foi também sugerido a partir do WHI que o risco cardiovascular basal da paciente pode modular sua resposta à TH.<sup>38</sup> Assim, um subgrupo de mulheres daquele estudo com PCR reduzida e perfil lipídico favorável (relação LDL/HDL colesterol <2,5) não apresentou aumento de risco cardiovascular e tendeu à redução de DCV após a terapia EEC associados ou não à MP.

A presença de fogachos parece ser outro importante preditor de risco cardiovascular e de resposta à TH. No WHI, verificou-se uma tendência para elevação do risco cardiovascular em mulheres que apresentavam sintomas vasomotores persistentes<sup>34</sup> e publicações recentes têm demonstrado que pacientes com fogachos intensos apresentam disfunção endotelial e menor complacência dos vasos, sendo susceptíveis a efeitos desfavoráveis quando tratadas com estrógeno por via oral.<sup>39,40</sup>

Sabe-se que, em artérias saudáveis, o estrógeno, por mecanismos genômicos e não genômicos, aumenta a produção de óxido nítrico (ON) e bloqueia os canais de cálcio, promovendo vasodilatação. Porém, nos endotélios lesados por fatores como tabagismo, envelhecimento, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade há redução da produção de ON e aumento do estresse oxidativo, com aterosclerose e acúmulo de cálcio nas células da camada muscular, sendo os efeitos estrogênicos potencialmente adversos.<sup>41,42</sup>

Com base nos conhecimentos atuais é, portanto, possível supor que mulheres saudáveis com pouco tempo de menopausa e endotélio íntegro possam obter significativos benefícios cardiovasculares com a reposição estrogênica, mas, somente após a divulgação dos resultados do KEEPS e ELITE a indicação de TH para prevenção primária de eventos cardiovasculares poderá ser confirmada.



## ■ Tromboembolismo

Tanto estudos observacionais quanto controlados demonstram aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP) em mulheres que utilizam TH.<sup>43,44</sup> No WHI observou-se um risco relativo (RR) de 2,06 e 1,32, respectivamente em mulheres que utilizaram EEC+MP e EEC. No entanto, é importante ressaltar que o risco absoluto desta grave complicação foi baixo. Comparando-se ao grupo controlado, durante os 5 anos de acompanhamento, houve um aumento de 9 casos de TVP/1000 mulheres no grupo que usou a associação, e de 4 casos/1000 mulheres no grupo tratado com estrógeno isolado, sendo esta incidência reduzida pela metade quando somente um subgrupo mais jovem, com idade entre 50 e 59 anos, foi analisado.<sup>45</sup>

A idade e a obesidade parecem ser os principais determinantes de risco para trombose durante a TH, destacando-se ainda como condições predisponentes a trombofilia (principalmente aquela vinculada à mutação no fator V de Leiden), cirurgias, fraturas e imobilizações prolongadas.<sup>46,47</sup> Considerando-se que aproximadamente 30% dos episódios de TVP documentados no WHI foram relacionados a procedimentos cirúrgicos, recomenda-se atualmente a suspensão da TH oral e/ou instituição de esquema profilático para TVP em cirurgias programadas.

A via de administração do estrógeno, suas doses e o tipo de progestógeno também podem interferir no risco para eventos tromboembólicos. Em uma grande meta-análise de estudos controlados demonstrou-se risco aumentado (RR:2,5; 95%IC: 1,9-3,4) para usuárias de terapia por via oral, mas, este risco não foi significativamente elevado (RR:1,2; 95%IC:0,9-1,7) naquelas que utilizavam a via transdérmica.<sup>48</sup> Essa diferença poderia ser explicada por aumento da produção de fatores de coagulação pelo fígado, que é exposto à elevada concentração de estrógeno com a administração oral, porém, a confirmação destes achados requer ainda o suporte de grandes estudos controlados.

## ■ Acidente vascular cerebral

Dados obtidos do *Nurses Health Study*, do WHI e de uma meta-análise de 28 estudos controlados indicam que a TH aumenta em cerca de 30% o risco de AVC isquêmico, tanto nas usuárias de EEC quanto nas que associam EEC e MP.<sup>49,50</sup> Quando a totalidade da amostra do WHI foi analisada, verificou-se 8 eventos adicionais/10.000 mulheres/ano no grupo de mulheres com EEC+MP e 11 eventos adicionais/10.000 mulheres/ano no grupo usando apenas EEC.<sup>50-52</sup>

Embora os resultados do WHI tenham demonstrado aumento equivalente do RR para AVC isquêmico nas mulheres que iniciaram a terapia no período da transição menopáusica e naquelas que iniciaram tardiamente, o risco absoluto de AVC nas usuárias com idade entre 50 a 59 anos foi mais baixo. Registraram-se apenas 3 eventos adicionais/10.000/ano nas participantes com menos de 5 anos de menopausa, um incremento de risco considerado estatisticamente não significativo.<sup>34</sup> É possível ainda que o aumento do risco para AVC possa estar vinculado à dose do estrógeno oral, conforme sugerido no *Nurses Health Study*. Nesse estudo, as mulheres com menos de 4 anos de menopausa usando doses mais baixas (0,3 mg de EEC/dia) não apresentaram elevação do número de eventos isquêmicos cerebrais.<sup>49</sup>

A aterosclerose aumenta progressivamente com a idade e está diretamente relacionada ao risco de doença coronariana e AVC. Diversos estudos epidemiológicos sugerem que a TH pode atenuar significativamente a progressão da aterosclerose<sup>53</sup> por mecanismos que envolvem lipídeos, lipoproteínas e efeitos diretos da parede dos vasos,



os quais não são observados quando há importante dano endotelial.<sup>54</sup> Espera-se que os resultados dos estudos KEEPS e ELITE possam ajudar na compreensão e na estratificação do risco para AVC e DCV.

### ■ **Metabolismo lipídico e glicídico**

Há muitos anos está estabelecido que a terapia com estrógeno por via oral tem efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico, diminuindo os níveis de LDL-colesterol/apoproteína B e aumentando o HDL-colesterol (principalmente a fração HDL2)/apolipoproteína A-1 em cerca de 10%,<sup>55</sup> o que pode reduzir de 40% a 50% o risco cardiovascular.<sup>56,57</sup> Atribui-se também à reposição oral de estrógeno a consistente redução nas concentrações séricas de lipoproteína (a), um fator independente de risco cardiovascular com propriedades pró-aterogênicas e pró-trombóticas,<sup>58</sup> e a elevação de partículas de grande tamanho de VLDL, ricas em triglicerídeos, que por serem catabolizadas no fígado, apresentam menor efeito deletério.<sup>59</sup> A via de administração transdérmica não apresenta benefícios de mesma magnitude do regime oral sobre HDL e LDL-colesterol, porém, tem a vantagem de não elevar triglicerídeos ou fatores de coagulação na mesma proporção.<sup>60</sup> Já foi igualmente sugerido que os efeitos da progesterona micronizada no perfil lipídico são provavelmente neutros, mas que a adição de progestógenos derivados da 19-nortestosterona à terapia pode reduzir tanto HDL-colesterol quanto triglicerídeos.<sup>61</sup>

Os efeitos da TH no metabolismo glicídico permanecem pouco esclarecidos. Um estudo mostrou que maior estradiol biodisponível e menor SHBG endógenos estão relacionados à piora na sensibilidade à insulina (SI) e à elevação do risco para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).<sup>62</sup> Contudo os resultados do WHI mostraram redução na incidência de DM2 em mulheres que utilizavam TH, principalmente naquelas com EEC+MP (RR:0,79; 95%IC:0,67-0,93), sendo este efeito mais evidente nas pacientes com maior circunferência da cintura.<sup>63</sup> Esses achados são corroborados por outros estudos,<sup>64,65</sup> sugerindo que a TH pudesse melhorar a SI. Há, entretanto, trabalhos randomizados e controlados com placebo, demonstrando efeitos adversos da associação ECC+MP na SI em mulheres com peso normal,<sup>66</sup> e estudos cruzados comprovando este prejuízo em mulheres com pouca gordura visceral.<sup>67</sup> Paralelamente, alguns estudos têm observado melhora na SI em mulheres pós-menopáusicas que utilizam o estradiol por via transdérmica/percutânea.<sup>68,69</sup> Tomados em conjunto, os dados disponíveis indicam que a TH pode reduzir discretamente o risco de DM2 principalmente nas mulheres com maior acúmulo de gordura intra-abdominal, mas, até o momento, as evidências são insuficientes para incluir-se a prevenção de diabetes entre as indicações da TH.

### ■ **Osteoporose**

A osteoporose pós-menopausa está diretamente correlacionada ao hipoenstrogenismo e ao avanço da idade. A deficiência de estrógeno é responsável por aproximadamente 75% da redução da massa óssea nos primeiros 15 anos após a menopausa, comprometendo os corpos vertebrais, onde predomina o osso trabecular, metabolicamente mais ativo.<sup>70,71</sup> Os sítios mais frequentes de fratura são os corpos vertebrais, rádio distal e colo de fêmur.<sup>72</sup> A ocorrência de fraturas de quadril aumenta muito após os 70 anos de idade e está associada à maior morbidade e mortalidade, sendo o risco de fratura a principal indicação para o tratamento da osteoporose.<sup>73,74</sup>



Os benefícios da reposição estrogênica sobre a DMO foram descritos há várias décadas e são corroborados por uma meta-análise de 57 estudos placebo-controlados.<sup>75</sup> Nestes e em outros estudos, verifica-se que o benefício da terapia hormonal sobre a massa óssea é equivalente ao obtido pelo alendronato de sódio e que o efeito da TH permanece enquanto o tratamento é mantido, dissipando poucos anos após sua descontinuação.<sup>76,77</sup>

Além disso, demonstra-se que a utilização de doses convencionais de estrógeno/progestógeno na TH previne a perda de massa óssea e reduz o risco de fraturas vertebrais de quadril e não vertebrais, mesmo em mulheres sem osteoporose.<sup>78-82</sup> No WHI,<sup>9</sup> a terapia com 0,625 mg de EEC+2,5 mg de MP reduziu em 24% a incidência de fraturas gerais e em 33% as fraturas de colo de fêmur, enquanto na monoterapia com EEC foi observada redução total de 29% em todos os sítios avaliados. Este estudo corroborou as pesquisas epidemiológicas ao demonstrar que o benefício da TH sobre a massa óssea não é aparente nas mulheres mais idosas (acima de 70 anos) ou com muitos anos decorridos desde a menopausa (20 anos). Inversamente, as mulheres jovens que apresentam menopausa precoce são as que mais se beneficiam com a TH, admitindo-se como consenso, que a reposição estrogênica é o melhor tratamento para prevenir a perda óssea neste grupo.<sup>15</sup>

Publicações mais recentes têm sugerido que mesmo com doses baixas e superbaixas de estrógeno (0,3 mg de EEC; 0,25 mg de 17βestradiol oral; 0,014 mg/dia de estradiol transdérmico),<sup>83-86</sup> a TH é capaz de elevar a DMO e reduzir os níveis dos marcadores de reabsorção óssea. A melhor dose e via de administração para o esqueleto ainda não foram, contudo, totalmente definidas.<sup>87</sup>

Segundo os últimos consensos,<sup>15</sup> a TH pode ser indicada para a prevenção de perda óssea em mulheres com risco aumentado para osteoporose e fraturas nas quais a terapia com medicações não estrogênicas é considerada não apropriada ou causa efeitos adversos.

## ■ Osteoartrite

Logo após a menopausa, inicia-se um processo de progressiva degradação da estrutura articular que pode desencadear dor, rigidez e alterações funcionais importantes, com piora significativa da qualidade de vida da mulher. Evidências clínicas têm sugerido que estas alterações, facilmente observadas nos discos intervertebrais, podem ser minimizadas pela reposição de estrógenos<sup>88-90</sup> demonstrando-se, a partir de dados do WHI, redução no número de artroplastias em mulheres que utilizaram EEC isoladamente. Este efeito não foi, entretanto, observado no braço EEC+MP, sugerindo que a adição contínua de medroxiprogesterona possa reduzir os benefícios da reposição estrogênica na progressão ou gravidade da osteoartrite.<sup>91</sup>

## ■ Função cognitiva

O estrógeno atua no cérebro de forma protetora, promovendo a atividade colinérgica, a redução da perda neuronal, a recuperação axonal e a proliferação de formações dendríticas. Além disso, o estrógeno pode melhorar o fluxo sanguíneo cerebral, reduzir os níveis de colesterol e modular a expressão gênica da apolipoproteína E.<sup>92,93</sup>

Em um estudo não controlado, observou-se aumento da incidência de demência e disfunção cognitiva em pacientes submetidas à ooforectomia bilateral, sendo este risco inversamente correlacionado à idade da ooforectomia e não significativo nas pacientes que receberam reposição com estrógenos até a idade usual da menopausa natural.<sup>94</sup>



Vários outros estudos observacionais mostraram redução no risco de demência e disfunção cognitiva com o uso da TH, porém, a maioria destes estudos apresentava limitações metodológicas.<sup>95</sup> Dados do WHIMS (WHI “Memory Study”), um subestudo do WHI que analisou todas as causas de demência como desfecho primário e disfunção cognitiva leve como desfecho secundário, demonstraram, entretanto, que a terapia combinada (EEC+MP) em mulheres acima de 65 anos aumentou o risco de demência e não preveniu a disfunção cognitiva leve.<sup>96,97</sup> O risco de demência não foi estatisticamente significativo para o grupo com estrógeno isolado,<sup>98</sup> contudo, o uso isolado de estrógeno não melhorou a função cognitiva global em mulheres com mais de 65 anos, podendo, inclusive, afetá-la de forma negativa.<sup>99</sup> Adicionalmente, os resultados do subestudo WHICA (WHI “Cognitive Aging”) não demonstraram benefícios da TH sobre cognição ou memória.<sup>100,101</sup>

Em oposição, um estudo francês que avaliou mais de 3 mil mulheres com idade superior a 65 anos, comparando usuárias, ex-usuárias e pacientes que nunca haviam utilizado TH, não observou aumento do risco de demência relacionada ao uso de estrógenos.<sup>102</sup> Pacientes em uso de estrógeno apresentaram melhor desempenho nos teste de fluência verbal, memória visual e velocidade psicomotora. A maioria das pacientes incluídas neste estudo utilizou estradiol transdérmico e preparações de progesterona.

Considerando-se, portanto, as controvérsias da literatura, a TH não deve ser indicada para prevenção de demência ou de disfunção cognitiva.<sup>15</sup> O estudo KEEPS está avaliando também o papel da TH em parâmetros cognitivos de mulheres que iniciaram a terapia pouco tempo após menopausa.<sup>103</sup>

## ■ Câncer de mama

O vínculo entre TH e câncer (CA) de mama foi sugerido por estudos epidemiológicos e de *coorte*, realizados a partir da década de 1980. Nesses estudos, comprovou-se um crescimento linear do risco para a neoplasia de, aproximadamente, 3,1% ao ano, o que tornava o risco significativo após 5 anos de estrogênio terapia contínua. Evidências de que o risco era mais claro nas mulheres com IMC < 25, de que independia do tipo e da dosagem do estrógeno, não estava expressivamente vinculado à história prévia de doenças benignas da mama ou ao histórico familiar de CA de mama, e que se dissipava 5 anos após a suspensão do tratamento foram progressivamente demonstradas.<sup>104</sup>

O braço observacional do WHI confirmou o aumento de risco para CA de mama (RR:1,28) em mulheres que usavam estrógeno, entretanto, em concordância com outros 3 grandes estudos controlados (*Women’s Estrogen for Stroke Trial*, *European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*, *Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial*), ele demonstrou redução no risco para CA de mama em mulheres que usaram EEC de forma isolada, por período médio de 7 anos (RR:0,79; 95%IC:0,61-1,01). Esta aparente discrepância, conforme sugerido por Prentice *et al*,<sup>105</sup> poderia relacionar-se ao tempo decorrido entre a menopausa e o início da TH ou, em outras palavras, poderia ser explicado pela teoria do *gap time*. Segundo essa teoria, a redução da incidência do CA de mama ocorreria em mulheres que iniciam a estrogênio terapia após *long gap time* (mais de 5 anos em menopausa), pois, conforme demonstrado por estudos *in vitro*, as células mamárias, quando privadas de estrógeno por longo período de tempo tornam-se sensíveis aos efeitos pró-apoptóticos deste hormônio. Nestes casos, em vez de estimular a proliferação, a administração de estrógeno apresenta comprovadamente efeitos antitumorais.<sup>106</sup>



De fato, a reanálise do WHI mostrou que nas mulheres que iniciaram o estrógeno com mais de 5 anos de hipoestrogenismo houve redução do risco para CA de mama (RR: 0,58; 95%IC: 0,36-0,93), mas, naquelas que iniciaram com *short gap time* ou naquelas com *long gap time* que haviam feito uso prévio de estrógeno, tal benefício não foi observado.<sup>105</sup> Os dados do Million Women Study (WMS) corroboram esta hipótese demonstrando que, nas usuárias correntes de estrógeno, nenhum aumento significativo de risco é observado se as mulheres iniciam o tratamento após 5 anos de hipoestrogenismo (RR:1,05; 95%IC:0,89-1,24), mas, o RR aumenta 40% quando a terapia é instituída na pré-menopausa ou pouco tempo após a menopausa.<sup>107</sup> Em concordância, os resultados do E3N também sugerem que a terapia estrogênica associada ou não a progestógenos sintéticos, mesmo que por curto período, se iniciada próxima à menopausa, aumenta o risco de CA de mama. Este efeito, porém, não foi observado quando a progesterona natural era utilizada (RR: 0,87;95% IC: 0,57-1,32) por período de tempo inferior a 3 anos.<sup>108</sup>

Praticamente todos os estudos controlados mostram que a adição de progestógenos à terapia estrogênica proporciona aumento adicional de risco para CA de mama.<sup>15</sup> No WHI, ao contrário do que foi observado com o uso isolado de estrógeno, houve um aumento de cerca de 30% nos casos de CA de mama nas mulheres que associaram MP em esquema contínuo aos EEC, sendo o risco mais elevado naquelas com *short gap time*.<sup>104</sup> Além disso, há evidências de que o aumento do RR para CA de mama com a TH combinada pode ser significativo já a partir do 4º ano de terapia.<sup>109</sup> Esse efeito do progestógeno poderia decorrer de ação proliferativa adicional ou, segundo teoria mais recente, da reativação de *stem cells* por alguns tipos de progestógenos.<sup>110</sup> Alguns estudos demonstram, de fato, que o risco não aumenta com a adição de progesterona natural ou didrogesteron a ao esquema terapêutico, mas está expressivamente elevado com progestógenos sintéticos, como a noretindrona.<sup>108,111</sup> É importante ressaltar, entretanto, que em uma grande revisão de estudos controlados e epidemiológicos (a maioria realizada com mulheres que iniciaram a TH logo após a menopausa) verificou-se que, apesar da associação de estrógenos aos progestógenos aumentar significativamente o RR de CA de mama, o risco absoluto de CA permanece baixo correspondendo, nos estudos controlados, ao aumento de 5 casos/1000 após 5 anos de uso.<sup>104</sup>

Em síntese, os mais recentes posicionamentos da Endocrine Society e da North American Menopause Society reconhecem que o uso de estrógeno isolado por até 5 anos não aumenta o risco de CA de mama e que este risco eleva-se discretamente após 5 anos de uso contínuo (RR:1,31 de 5 a 9 anos/RR:1,24 de 10 a 14 anos/RR:1,56 por mais de 15 anos), principalmente nas mulheres que iniciam a TH logo após a menopausa. A associação de progestógenos sintéticos eleva o risco de CA invasivo, o qual pode ocorrer 3 a 5 anos após o início do tratamento, com retorno à linha de base 3 a 5 anos após a suspensão da terapia.<sup>15</sup>

## ■ Câncer de endométrio e ovários

Assim como a obesidade e o DM, a elevação do estrógeno, endógeno ou exógeno, promove hiperplasia de endométrio (27,7% simples, 22,7% complexa, 11,8% atípica após 3 anos de uso ininterrupto de EEC), aumentando o risco de carcinoma endometrial tipo I.<sup>112</sup> O risco de CA endometrial tipo I ou endometriode está diretamente relacionado à dose e à duração da monoterapia com estrógenos<sup>113,114</sup> e parece persistir por alguns anos após o término do tratamento<sup>115</sup> sabendo-se, no entanto, que



este carcinoma costuma ser bem diferenciado e apresenta mortalidade 4,8 vezes menor do que o câncer não estrógeno-dependente.<sup>116</sup> Já foi igualmente estabelecido que a adição de progestógenos à terapia estrogênica reduz o risco desta neoplasia. No WHI e no MWS, comprovou-se que o RR para CA de endométrio em usuárias de esquema combinado contínuo era de 0,81 e 0,71, respectivamente. Adicionalmente, alguns estudos têm sugerido que o risco de câncer de endométrio é maior nas mulheres com IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>107</sup>

Estudos epidemiológicos e de caso-controle demonstram RR de 1,8 para câncer de ovário em mulheres que utilizam estrógeno isolado por mais de 10 anos, e RR de 1,1 em usuárias de esquema combinado, independentemente da duração do tratamento.<sup>117,118</sup> Aumento semelhante de risco foi referido por outra recente meta-análise<sup>119</sup> nas mulheres que utilizaram estrógeno por mais de 5 anos. Paralelamente os dados do WHI, único grande estudo controlado a avaliar este desfecho, confirmaram que a terapia combinada não eleva o risco de CA de ovário em 5,6 anos de acompanhamento.

### ■ Outros tipos de câncer

Muitos estudos observacionais relatam redução da incidência de CA de cólon em mulheres que usam ou usaram TH, principalmente no esquema combinado sequencial.<sup>120</sup> No WHI, confirmou-se a redução do risco para usuárias de esquema combinado contínuo (RR:0,56;95%IC:0,38-0,81), entretanto, análises detalhadas posteriores sugeriram que o CA de cólon diagnosticado em usuárias da TH pode ser mais agressivo (maior número de glânglios comprometidos, maior número de metástases).<sup>121</sup> Nesse estudo, não foi observada redução do risco para CA de cólon ou diferenças no tamanho/estadiamento dos tumores entre usuárias de estrógeno isolado e grupo controle.<sup>122</sup>

Algumas evidências sugeriram que tumores pulmonares (não pequenas células), por apresentarem receptores estrogênicos, poderiam ter seu crescimento estimulado pela TH. De fato, um grande estudo de *coorte* relatou associação entre CA de pulmão e terapia combinada de longa duração,<sup>123</sup> mas metas-análises de estudos observacionais apresentaram conclusões controversas.<sup>124,125</sup> Embora o WHI não tenha sido desenhado para este diagnóstico, na avaliação dessa grande amostra, registrou-se um aumento significativo da incidência de CA de pulmão no grupo com EEC+MP e idade superior a 60 anos (RR:2,0;95%IC:1,11-3,62), salientando-se, porém, o baixo risco absoluto da doença (1,8 casos/1.000/5 anos). Em posterior reanálise do WHI, este aumento de RR foi considerado não significativo e essencialmente limitado a tabagistas ou mulheres com passado de tabagismo.<sup>126</sup>

## ■ CONCLUSÃO

Em resumo, a avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da TH é indispensável para sua indicação e contraindicação. Essa avaliação deve ser individualizada e periodicamente atualizada, sendo particularmente importante considerar o seguinte: a repercussão dos sintomas vasomotores e urogenitais na qualidade de vida da paciente; a idade cronológica e o tempo decorrido desde a menopausa; os riscos pessoais para fratura por osteoporose; DCV e câncer estrógeno dependente. A Tabela 26.1 sistematiza o posicionamento atual sobre os principais riscos, benefícios e áreas de controvérsia relacionadas aos efeitos da TH.



**TABELA 26.1** Principais riscos, benefícios e controvérsias relacionadas aos efeitos da terapia hormonal da menopausa

Riscos	Benefícios	Áreas controversas
Trombose venosa profunda AVC isquêmico Câncer de mama Câncer de endométrio (E isolado)	Sintomas vasomotores Sintomas urogenitais Função sexual Perfil lipídico Massa óssea	Sensibilidade à insulina/DM Prevenção primária de DCV Câncer de ovário Câncer colorretal Câncer de pulmão Osteoartrite Demência/Função cognitiva

AVC: acidente vascular cerebral; DM: Diabetes Mellitus; DCV: doença cardiovascular; E: estrógeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stefanick ML. Estrogen and progestins: Background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US food and Drug Administration. *Am J Med.* 2005; 118:64-73.

2. Whitehead MI, Townsen PT, Pryse-Davies J, Ryder T, Lane G, Siddle NC, King RJ. Effects of various types and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. *J Reprod Med.* 1982; 27: 539-48.

3. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1975; 293(23):1167-70.

4. Jick H, Watkins RN, Hunter JR, Dinan BJ, Madsen S, RoTHan KJ, Walker AM. Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med.* 1979; 300(5):218-22.

5. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Natl Inst HealthConsens Dev Conf ConsensStatement.* 1984; 5(3):6

6. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rosner B et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985; 313:1044.

7. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991;151:75.

8. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 Aug 15; 335(7):453-61.

9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17; 288(3):321-33.

10. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 280(7):605-13.

11. NIH. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health Conference Statement: Management of menopause related symptoms. *Ann Intern Med.* 2005; 142:1003-1013.

12. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral estrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD002978.

13. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flushes: Scientific review. *JAMA.* 2004; 291:1610-1620.



- ment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: Preliminary results. *Menopause*. 2002; 9:179-87.
22. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Natchgall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008; 111:67-76.
  23. The North American Menopause Society. The role of local estradiol for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007; 14:357-69.
  24. Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17 $\beta$ -oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: Pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest*. 1994; 38:253-60.
  25. Sturdee DW, Panay N on behalf of International Menopause Society writing group recommendations for management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climateric*. 2010; 13:509-22.
  26. Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E, Kuppermann M, Addis J, Hanes V, Quan J, Grady D. The effect of ultra-low dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:265-7.
  27. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*. 2006; 13:737-43.
  28. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S et al. Female androgen insufficiency: The Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002; 77:660-5.
  29. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernstein VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992; 117:1016-37.
  30. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005; 308:1583-7.
  31. Mendelsohn ME, Karas RH. The prospective effect of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999; 340:1801-11.
  32. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S, Manson JE. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:1027-37.
  33. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause*. 2007; 14:373-84.
  34. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age years since menopause. *JAMA*. 2007; 297:1465-77.
  35. Grodstein F, Manson JM, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens's Health*. 2006; 15:35-44.
  36. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Eng J Med*. 2007; 356:2591-602.
  37. Murphy SL. Deaths: Final data for 1998. *National Vital Statistics reports*. 2000; 48:1-105.
  38. Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, Manson J, Limacher MC, Rossouw JE, Lasser ML, Lawson WE, Stefanick ML, Langer RD, Margolis KL. Women's health initiative investigators. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol*. 2008; 101:1599-605.
  39. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, Haapahati P, Hautamäki H, Rönneck M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Effect of hot flushes on vascular function: A randomized controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:777-85.
  40. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1119-206.
  41. Clapauch R, Mattos TM, Uchoa HBMP, Ferreira ASR, Bonisson VG, Lopes EL, Nasci-



- mento ICS, Bouskela E. Use of vascular Doppler ultrasound to detect acute estradiol vascular effect in postmenopausal women. *Clin Science*. 2007; 62:673-8.
42. White RE, Han G, Dimitropoulou C, Zhu S, Miyake K, Fulton D et al. Estrogen-induced contraction of coronary arteries is mediated by superoxide generated in vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289:468-75.
43. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. For Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation*. 2007; 115:840-5.
44. Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. For Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004; 292:1573-80.
45. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei MV, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, Rosendaal FR. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006; 166:772-80.
46. Rachon D, Teede H. Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolism. *Climacteric*. 2008; 11:273-9.
47. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, Bowden D, Bittner V, Simon JA, Grady D, Hulley SB. Factor V Leiden, hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1012-7.
48. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336:1227-31.
49. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: Role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008; 168:861-6.
50. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: A meta-analysis. *BMJ*. 2005; 330-42.
51. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird AE, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Salford M, Stein L, Laowattana S, Mysiw WJ. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:2673-84.
52. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Criqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J. Effect of conjugated equine estrogen on stroke in Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006; 113:2425-34.
53. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1991; 265:1861-7.
54. Holm P, Andersen HL, Andersen ML, Erhardt E, Stender S. The direct antiatherogenic effect of estrogen is present, absent, or reversed, depending on the state of arterial endothelium. A time course study in cholesterol-clamped rabbits. *Circulation*. 1999; 100:1727-33.
55. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Eng J Med*. 1993; 328:1069-75.
56. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Sushindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*. 1987; 75:1102-9.
57. Kannel WB. High-density lipoproteins: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983; 52:9-12.
58. Perry W, Wiseman R. Combined oral estradiol valerate-norethisteron treatment over 3 years in postmenopausal women. Effects on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas*. 2002; 42:147-64.



59. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg I, Ravnkar K, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991; 325:1196-204.
60. Hugh S, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 96:255-64.
61. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:925-30.
62. Kalish GM, Barret-Connor E, Wedick NM, Wingard DL, Rancho BS. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:1646-52.
63. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Philips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47:1175-87.
64. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barret-Connor E. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138:1-9.
65. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1992; 2:665-73.
66. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2701-7.
67. Munoz J, Derstine A, Gower BA. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: Influence of hormone replacement. *Obes Res*. 2002; 10:424-431.
68. Leão LM, Duarte MP, Silva DM, Bahia PR, Coeli CM, Farias ML. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: A randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154:131-9.
69. Saucedo R, Basurto L, Zarate A, Martínez C, Hernandez M, Galván R. Effect of estrogen therapy on insulin resistance and plasminogen activator inhibitor type 1 concentrations in postmenopausal women. *GynecolObstet Invest*. 2007; 64:61-4.
70. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative Contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal. Relative Contributions of Aging and Estrogen Deficiency to Postmenopausal Bone Loss. *N Engl J Med*. 1984; 311:1273-5.
71. Nilas L, Christiansen C. Bones mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 697-702.
72. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*. 1993; 341:797-801.
73. Lecart MP, Reginster JY. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:2533-52.
74. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *EndocrPract*. 2010; 16(Suppl 3):1-37.
75. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:720-6.
76. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki AK, Beresford SAA, Brzyski R et al. For the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008; 299:1036-45.
77. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L et al. For the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among



- postmenopausal women with prior hysterectomy: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305:1305-14.
78. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 85:720-6.
79. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. Metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Metaanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002; 23:529-9.
80. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC MusculoskeletDisord*. 2001; 2:7.
81. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290:1729-38.
82. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006; 21:817-28.
83. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women. *JAMA*. 2002; 287:2668-76.
84. Pretwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kullendorff M. Ultralow-dose micronized 17 $\beta$ -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:1042-8.
85. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*. 1992; 117:1-9.
86. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:443-51.
87. Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:3569-77.
88. Baron YM, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:3566-70.
89. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, Palmieri E, Genazzani AR. The relative contributions of menopause and aging to post-menopausal reduction in intervertebral disk height. *Climateric* 2007;10:298-305.
90. Muscad Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in post-menopausal women with osteoporotic fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climateric* 2007;10:314-9.
91. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3194-204.
92. Brinton RD, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J, Kim J et al. The Women's Health Initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging*. 2000; 21:475-96.
93. Chen JG, Edwards CL, Vidyarthi S, Pitchumoni S, Tabrizi S, Barboriak D et al. Learning and recall in subjects at genetic risk for Alzheimer disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14: 58-63.
94. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007; 69:1074-83.
95. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2001; 285:1489-99.
96. Shumaker S, Legault C, Rapp S, Thal L, Wallace RB, Ockene JK et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initia-



- tive Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289: 2651-62.
97. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289:2663-7.
  98. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291:2947-58.
  99. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291:2959-68.
  100. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:1802-10.
  101. Resnick SM, Espeland MA, An Y, Maki PM, Coker LH, Jackson R et al. For the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4152-61.
  102. Ryan J, Carrie`re I, Scali J, Dartigues JF, Tzourio C, Poncet M et al. Characteristics of hormone therapy, cognitive function, and dementia: The prospective 3C Study. *Neurology*. 2009; 73:1729-37.
  103. Miller VM, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hodis HN et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *J Cardiovasc Transl Res*. 2009; 2:228-39.
  104. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997; 1047-59.
  105. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer RD, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, O'Sullivan MJ, Rossouw JE, Anderson GL. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in Women's Health Initiative clinical and observational study. *Am J Epidemiol*. 2008; 176:1407-15.
  106. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: A "new" biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res. (Phila)*. 2011; 4:633-7.
  107. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. For The Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:296-305.
  108. Fournier A, Mesrine S, Boutron Ruault MC, Clave-Chapelon F. Estrogen progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: Does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol*. 2009; 27:5138-43.
  109. Calle EE, Feigelson HS, Hidebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer*. 2008; 115:936-45.
  110. Horwitz KB, Sartorius CA. Progestin in hormone replacement therapies reactive cancer stem cells in women with preexisting breast cancers: A hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3295-8.
  111. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:65-73.
  112. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 275:370-5.
  113. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85:304-13.
  114. Shields TS, Weiss NS, Voigt LF, Beresford SA. The additional risk of endometrial



- cancer associated with unopposed estrogen use in women with other risk factors. *Epidemiology*. 1999; 10:733-8.
115. Shapiro S, Kelly JP, Rosemberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB, Lewes Jr JL, Knapp RC, Stolley PD, Schottenfeld D. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med*. 1985; 313:969-72.
  116. Collins J, Donner A, Allen LH, Adams O. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet*. 1980; 2:961-4.
  117. Lacey Jr JV, Minj PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Shairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 288:334-41.
  118. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2007; 16:2548-56.
  119. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008; 108:641-51.
  120. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999; 106:574-82.
  121. Chlebowski RT, Wactawisk-Wendi J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, Rosenberg CA, Taylor VM, Harris R, Chen C, Adams-Champbell LL, White E. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004; 350:991-1004.
  122. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shicany JM, Schoen RE, Stefanick ML, Taylor V, Garland C, Frank G, Lane D, Mason E, McNeeley SG, Ascensao J, Chlebowski RT. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: The Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17:2609-18.
  123. Statore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung cancer and hormone replacement therapy: Association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1540-6.
  124. Greiser M, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010; 65:198-204.
  125. Oh SW, Myung SK, Park JY, Lym YL, Ju W. Hormone therapy and risk of lung cancer: A meta-analysis. *J Women's Health*. 2010; 19:279-88.
  126. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H et al. For Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): A post-hoc analysis of a randomized trial. *Lancet*. 2009; 374:1243-51.



## ■ INTRODUÇÃO

Entre, aproximadamente, 40 e 65 anos de idade, as mulheres vivenciam uma fase complexa, denominada climatério, que é uma síndrome que se instala gradualmente, com sintomatologia variável quanto ao tipo e à intensidade e que afeta o organismo como um todo. Durante esse período, os ovários perdem, progressivamente, sua capacidade de produção hormonal e de ovulação. O termo menopausa (última menstruação) é frequentemente empregado de maneira equivocada para expressar o período que verdadeiramente é designado climatério. Essa prática tornou-se extremamente popular, sendo usada, inclusive, pelos médicos. Na realidade, a menopausa é um episódio dentro de um processo contínuo, que é o climatério, e ocorre, em média, aos 50 anos.

A menopausa, geralmente, é acompanhada de muitos sintomas, como fogachos (que se intensos, podem atrapalhar, realmente a qualidade de vida), insônia, depressão, variação de humor, falta de memória, ressecamento vaginal, distribuição central da gordura corporal, diminuição da libido, entre outros. Com o tempo, a maior rapidez com que passa a acontecer a perda de cálcio dos ossos aumenta a incidência de fraturas. Haverá, também, maior risco de doenças cardiovasculares (DCVs) e de doenças degenerativas do cérebro, como o Mal de Alzheimer.<sup>1</sup>

Antigamente não havia grande preocupação com esta fase da vida da mulher, pois, em média, morria-se mais cedo. Hoje, com o aumento da longevidade, as mulheres podem viver muitos anos pós-menopausa,<sup>2</sup> que acontece por volta dos 50 anos, tendo que se manterem ativas como mulheres, profissionais, mães, entre outras necessidades da vida moderna. O aumento do tempo de vida fica sem sentido, se não é acompanhado da melhora da qualidade de vida.

Para combater essa sintomatologia, a ciência começou a produzir substâncias que imitavam a ação dos hormônios que deixaram de existir e a administrá-las nas mulheres na menopausa.

Até há uns 20 anos, essas substâncias eram parecidas com os hormônios ovarianos, mas não iguais. Assim, no mundo inteiro, os hormônios que eram mais usados como estrógenos eram os chamados estrógenos equinos conjugados (EEC), retirados da urina de éguas grávidas. Esses hormônios apresentavam apenas uma pequena fração que era exatamente igual ao nosso, e as restantes eram completamente estranhas ao nosso organismo. Da mesma forma, em vez da progesterona propriamente dita, muito difícil de sintetizar laboratorialmente, passaram a usar progestógenos, que eram substân-



cias parecidas com a progesterona, mas também com outras ações, como corticoides similares e androgênicas, por exemplo.

Hoje em dia, já existem no mercado internacional e brasileiro, estrógenos exatamente iguais aos nossos, assim como progestógenos derivados direto da progesterona, como também a progesterona propriamente dita. Devemos, também, obedecer à fisiologia, pois, quanto mais nos afastamos dela, mais nos aproximamos da patologia.

## ■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maioria diagnóstica menopausa quando uma mulher com cerca de 50 anos fica 1 ano sem menstruar, porém um diagnóstico diferencial se impõe.

### ■ Fisiologia

A menopausa resulta da perda da sensibilidade ovariana às gonadotrofinas (Gn), relacionada com a diminuição numérica e a disfunção dos folículos, cerca de 20 a 25 anos após a menarca. Assim, durante o período perimenopausa, a irregularidade menstrual pode ser decorrente da anovulação devida à maturação irregular dos folículos.

Isso não significa que todos os ciclos sejam anovulatórios, e a gravidez pode ocorrer,<sup>3</sup> fazendo-se necessário o uso de anticoncepção para os casais que não desejam filhos nesta fase de vida.

Inicialmente, a diminuição do número, como também da “qualidade” dos folículos, acarretará diminuição de secreção de estrógenos e inibina, o que levará ao aumento dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH). Posteriormente, com maior diminuição dos folículos, não haverá estradiol (E2) suficiente para comandar o “feedback” positivo responsável pela ovulação, além de os folículos serem menos responsivos às Gn. Isso fará com que o hormônio luteinizante (LH) também se eleve, embora em menores proporções que o FSH.

Os níveis elevados de FSH e LH estimulam o estroma ovariano, passando os níveis de estrona (E1) a predominar sobre os do E2. Sem a origem folicular, os estrógenos presentes na mulher pós-menopausa são derivados do estroma ovariano e da secreção adrenal de androstenediona, transformada periféricamente em estrona. A testosterona também diminui, mas não tanto quanto o E2, que vem em um declínio contínuo com o passar dos anos.<sup>4</sup>

Laboratorialmente, tem-se elevação do FSH e diminuição dos níveis de E2, acompanhadas, na maioria das vezes, de sintomas climatéricos, como fogachos, insônia e ressecamento vaginal, entre outros. Porém, as mulheres desta faixa etária podem ter outros motivos para estarem em amenorreia sem ser por falência ovariana primária fisiológica. Exemplos: Podem estar grávidas, mas aí, não teremos os fogachos nem o ressecamento vaginal, mas sim aumento do volume mamário e enjoos esporadicamente. No laboratório, encontraremos E2 e progesterona altos, FSH e LH baixos, além de  $\beta$ HCG positiva.

Outro diagnóstico diferencial seria com a hiperprolactinemia, comum nos dias de hoje, devido ao estresse do dia a dia e ao uso de medicações, tipo calmantes e antidepressivos, que podem ocasioná-la. Nesses casos, podemos ter sinais de hipoestrogenismo, como ressecamento vaginal, mas FSH, LH, E2 estarão baixos, além da prolactina (PRL) elevada.

Também não podemos deixar de citar um caso clínico de uma paciente de 48 anos que se queixava de calores insuportáveis, insônia, irritabilidade, falta de menstruações



há 1 ano, mas os hormônios receitados pelo seu médico não haviam melhorado a sintomatologia. Tratava-se de um caso de hipertireoidismo, com restabelecimento dos ciclos menstruais após a normalização tireoidiana.

Não devemos, então, baseados na idade da mulher e na presença de amenorreia, deixar de pesquisar outras causas, além da menopausa.<sup>5</sup>

## ■ INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS E ABSOLUTAS

Os objetivos de indicarmos a terapia hormonal (TH) seriam alívio dos sintomas vasomotores, alívio de sinais e sintomas atróficos, além da prevenção e do tratamento da osteoporose. Secundariamente, estaríamos fazendo uma prevenção do câncer de cólon, de transtornos cognitivos e de DCVs ateroscleróticas.<sup>6,7</sup>

Para isso, devemos levar em conta a chamada “Janela de Oportunidade”. Isso significa: mulher mais jovem, saudável e logo após a menopausa. Não existe lugar para iniciar a TH em mulheres que já ultrapassaram 10 anos da época da menopausa, principalmente, se tiveram DCV.

As contraindicações relativas seriam: história sugestiva, mas não comprovada de tromboembolismo, trombofilia relativa, como acontecem nos casos de obesidade, tabagismo, imobilização cirúrgica e varizes de grosso calibre, mastopatia funcional, miomas, hipertensão arterial e colecistopatia.<sup>8</sup> Todas elas podem ser contornadas com individualização da dose, troca de esquema e via de administração e escolha de hormônios mais fisiológicos.

As contraindicações absolutas seriam tromboembolismo comprovado e câncer estrógeno-dependente.

Vale chamar a atenção para uma contraindicação que ocorre atualmente e que seria, de certa forma, iatrogênica, pois surgiu depois da “condenação” da TH por leigos e profissionais de saúde como consequência dos estudos publicados, que serão comentados mais tarde neste capítulo. É a falta de condição emocional para ser submetida à TH por “pavor” aos hormônios.

## ■ ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Em 1942 o Food and Drug Administration (FDA), órgão que controla as medicações e os alimentos nos Estados Unidos aprovou o uso dos EEC para o tratamento dos “calores” da menopausa.<sup>6</sup> Foi um grande sucesso. Em 1966, Dr. Robert Wilson publicava um livro chamado *Feminine Forever*, considerando essas substâncias uma verdadeira fonte da juventude.<sup>9</sup>

Mais de 30 trabalhos científicos, até a década de 1990, mostravam que os EEC, além de fazerem as ondas de calor e outros sintomas da menopausa desaparecer, também protegiam as mulheres contra as doenças do coração, mais frequentes nesse período.<sup>6</sup>

Usava-se, então, na maioria das vezes, EEC e acetato de medroxiprogesterona (MPA), progestógeno que apresenta ação semelhante à da progesterona, mas também com ação glicocorticoide símile, nas mulheres com útero, ou apenas EEC, naquelas histerectomizadas.

Na década de 1980, foi como se um “jato de água fria” fosse lançado sobre tanto entusiasmo, pois começaram a ser publicados alguns trabalhos científicos que diziam haver aumento da incidência de câncer de mama nas usuárias, embora não houvesse risco significativamente comprovado do ponto de vista estatístico.<sup>10</sup>



Durante todo o período, observava-se a eficácia da terapia na prevenção da osteoporose.<sup>11</sup>

Inúmeros estudos observacionais mostravam diminuição de risco de DCV com o uso dos EEC isoladamente ou associados à MPA, em até 40% a 50%. Para isso, os estrógenos diminuía as gorduras sanguíneas, além de agir diretamente sobre os vasos, as plaquetas e a coagulação.<sup>6</sup>

Na década de 1990, o laboratório que fabricava os EEC pediu ao FDA licença para acrescentar à indicação do produto a prevenção de DCV. O pedido foi negado, pois faltavam estudos com metodologia mais rigorosa para comprovar o fato. Em 1993, o laboratório resolveu, então, patrocinar 2 estudos sobre o assunto. O *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS),<sup>12</sup> que estudava a ação protetora dessa substância em mulheres que já haviam apresentado algum evento cardiovascular (prevenção secundária) e o *Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin Study* (WHI),<sup>13</sup> que investigava se ela protegia as mulheres de qualquer evento cardiovascular (prevenção primária).

O estudo HERS, que foi publicado em 1998, estudou 2763 mulheres que já tinham tido infarto, sofrido cirurgia para colocação de ponte de safena, ou que tinham mais de 50% de obstrução das coronárias à angiografia. A idade média dessas mulheres era de 66,7 anos. Metade delas recebeu EEC + MPA continuamente e outra metade, placebo. Inicialmente o estudo durou 4,1 anos. No primeiro ano, 57 em 1380 mulheres recidivaram DCV, no grupo que usou as substâncias ativas. Esse grupo não mostrou diferença em relação ao grupo-controle quanto a risco de câncer de mama, fraturas e mortalidade, mas houve aumento de fenômenos tromboembólicos.

## CRÍTICAS

- Analisa um único esquema de reposição, sem individualização.
- Trata mulheres mais velhas e com várias patologias associadas: 62% eram fumantes ou ex-fumantes; 59% eram hipertensas, 23% eram diabéticas, 90% tinham lipoproteína de baixa densidade (LDL) acima da normalidade e apenas 46% recebeu dieta e substâncias para diminuir o colesterol, sendo a maior prescrição no grupo das mulheres que receberam placebo.<sup>8</sup>

Com isso, chegou-se à conclusão de que a terapia hormonal (TH) pode não ser eficaz sobre o endotélio já lesado por outros fatores, além de promover risco imediato de trombose, principalmente, quando dada por via oral.

O segundo estudo patrocinado pelo mesmo laboratório foi o WHI, também iniciado em 1993, com planejamento de duração de 8 anos, mas que foi interrompido 5,2 anos depois, pois a incidência de câncer invasivo de mama ultrapassou os limites estabelecidos. O estudo, publicado em julho de 2002, “caiu como uma bomba” sobre a TH, sendo a imprensa leiga a que mais contribuiu para sua divulgação, de forma alarmista e sem o respaldo de análise científica séria.

No WHI foram analisadas 27 mil mulheres, sendo que 66,6% delas tinham mais de 60 anos; 8.506 delas, com útero e idade média de 63,2 anos, receberam EEC + MPA de forma contínua, e outras tantas, apenas placebo. Houve, nas usuárias das substâncias ativas, aumento de incidência de câncer de mama, acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso e diminuição da incidência de fraturas de quadril e de câncer de cólon.



O segundo braço desse estudo era constituído de 5.310 mulheres sem útero que receberam apenas EEC. A idade média delas era de 63,6 anos. Sua duração seria de 8,5 anos, mas foi interrompido aos 6,8 anos, por não demonstrar proteção cardiovascular. Seus resultados foram: diminuição em 8% de DCV, aumento de AVC em 39%, diminuição de câncer de mama em 23% e de fraturas em 39% com relação ao grupo-controle.<sup>14</sup>

### CRÍTICAS

- Foram analisadas mulheres de mais idade que as habitualmente recebem TH.
- 7,7% delas já haviam apresentado algum evento cardiovascular.
- As substâncias ativas eram dadas por via oral e tardiamente.

Com isso, chegou-se à seguinte conclusão: o estudo não nos permite extrapolar suas conclusões para outras decisões terapêuticas. Não existe referência de câncer de mama *in situ*, mas se sabe que um tumor leva de 5 a 10 anos para se tornar visível à mamografia, o que nos faz supor que algumas pacientes já eram portadoras de câncer de mama ao serem incluídas.<sup>8</sup>

Após a publicação do WHI, em 2002, criou-se verdadeiro pânico em relação à TH, tanto da parte das mulheres quanto dos médicos que não sabiam analisar os resultados e diferenciá-los de outras formas terapêuticas.

O pânico aumentou ainda mais em 2003, com a publicação do The Million Women Study (MWS),<sup>15</sup> estudo britânico que analisou 1.084.110 mulheres entre 1996 e 2001, avaliando a incidência de câncer de mama e sua mortalidade.

O estudo concluiu haver aumento de incidência de câncer de mama nas usuárias de vários tipos de TH e também da mortalidade por essa patologia.

### CRÍTICAS

- O questionário analisado foi respondido pelas próprias pacientes, o que pode comprometer os resultados.
- 50% diziam serem usuárias da TH, porcentagem que não se encontra em nenhum outro lugar do mundo.
- O serviço inglês só realizava mamografias de 3 em 3 anos, o que pode ter contribuído para o aumento da mortalidade.
- Entre as várias formas de TH utilizadas, não há relato do uso de progestógenos derivados diretamente da progesterona nem do uso da própria.<sup>8</sup>

Depois dos estudos, surgiram várias correntes com relação à TH:

- Parar de imediato o uso da terapia.
- Usar por um tempo mínimo necessário para melhorar a sintomatologia.
- Posicionamentos de especialistas que analisaram a fundo os estudos citados, expondo suas críticas como as anteriores e não generalizando suas conclusões para todos os tipos de hormônios utilizados na TH.



Os esquemas e as vias de administração devem ser discutidos e avaliados juntamente com as pacientes, para que haja benefícios e boa adesão ao tratamento.

- Como em outras “falências” de glândulas endócrinas, deve-se usar hormônios que sejam exatamente iguais aos produzidos pelo organismo.
- O estrógeno só deve ser usado isoladamente em mulheres sem útero.
- Deve-se usar progesterona natural ou progestógenos derivados diretamente da mesma nas mulheres com útero, para que haja proteção do endométrio.
- O esquema cíclico sequencial (uso dos estrógenos continuamente e da progesterona ou progestógenos, 12 a 14 dias/mês) é o mais fisiológico e faz as menstruações voltarem.
- O esquema contínuo (estrógeno e progesterona/progestógenos diariamente) pode ser usado nas mulheres que se recusam enfaticamente a menstruar, nas que apresentavam tensão pré-menstrual (TPM) importante anteriormente, tipo distúrbios psíquicos e/ou enxaquecas ou em caso de dismenorreia importante, hipermenorreia ou endometriose. Além disso, o uso contínuo reduz o risco de hiperplasia do endométrio, comparado ao uso cíclico, principalmente com ciclos longos, contraindicando o uso, p. ex., trimestral dos progestógenos.<sup>16</sup>
- A via oral pode ser a preferida, principalmente na presença de colesterol alto, mas está contraindicada em casos de hipertensão arterial, aumento de triglicerídeos, doenças da vesícula biliar e devemos lembrar que ela aumenta o risco para fenômenos tromboembólicos.

Quando priorizamos a individualização, os produtos farmacêuticos que contêm estrógeno isoladamente e progestógenos ou progesterona isolados são mais ajustáveis pelo médico às necessidades de cada paciente.

O ciclo menstrual feminino apresenta ciclicidade harmônica, que nos lembra uma grande orquestra sinfônica. Tentando imitá-lo, atualmente, o máximo que conseguimos reproduzir será um quarteto de cordas, mas isso é muito melhor do que fugirmos totalmente dessa fisiologia, seja nos tipos dos hormônios empregados, como também no esquema em que são administrados.

O que mais se escuta quando se fala de reposição hormonal é “por quanto tempo?” Muitos advogam o tempo máximo de 5 anos, pois no WHI observava-se aumento do risco de câncer de mama e mortalidade por ele após 4-5 anos de uso de *estrogen + progestogen therapy* (EPT), nas mulheres que iniciaram a terapia logo após a menopausa, mas diminuição desse risco nas que tiveram maior hiato de tempo sem hormônio. Nas usuárias de estrógenos isoladamente, não houve aumento do risco, inclusive com diminuição do mesmo quando havia hiato hormonal. O risco de câncer nos 2 grupos aumentava quanto maior o tempo de uso. Por outro lado, observa-se que quanto maior o tempo de uso, maiores os benefícios em relação aos eventos cardiovasculares, principalmente nas mulheres que iniciaram a terapia logo após a menopausa.<sup>17</sup>

Quando se para a terapia após 3 anos de uso, aumentam os riscos de eventos cardiovasculares, fraturas, principalmente a de quadril, e câncer de cólon. Os fogachos têm 50% de chance de retornar.<sup>17,18</sup>

A decisão da continuação da terapia deve ser altamente individual, e publicações recentes sugerem que o uso prolongado da progesterona natural ou da di-hidrogesterona juntamente com os estrógenos nas mulheres não hysterectomizadas não aumenta significativamente o risco de câncer de mama.<sup>10,19,20</sup>



## ■ Bioidênticos

O termo “hormônios bioidênticos” é mais frequentemente usado para descrever produtos manipulados. O nome transmite a informação de que os hormônios usados são idênticos àqueles fabricados pelos ovários, logo, o termo também pode ser usado em relação a muitos produtos de marca, bem-testados e aprovados por órgãos governamentais, como o 17- $\beta$ -estradiol e a progesterona. Os produtos manipulados podem conter vários estrógenos, como o E2, a estrona e o estriol e usar vias de administração diferentes das usadas habitualmente (p. ex., implantes transdérmicos). Alguns, como o estriol, não são oficialmente aprovados nem monitorados. Outros também contêm ingredientes não hormonais, como tinturas e conservantes, que podem ser alérgenos. Os seguidores dessa linha de produtos advogam a dosagem hormonal na saliva, o que é impreciso e inseguro. Nos Estados Unidos, não são aprovados pelo FDA, e a Sociedade Americana de Menopausa (NAMS) não os indica.<sup>17,18,20</sup>

## MONITORIZAÇÃO

- Logo após o início da TH, a paciente deve retornar em mais ou menos 2 meses para ajuste das doses.
- Depois disso, deve ser vista a cada 6 meses e, no mínimo, anualmente.
- Antes e durante a terapia, anualmente, devem ser pedidos exames tipo mamografia, ultrassom de mamas em casos de mamas densas, ultrassom transvaginal, lipidograma, provas de função hepática, dosagens hormonais e densitometria óssea.<sup>21</sup>

## ■ EFEITOS ADVERSOS E MANEJO

### ■ Situações especiais

Em 1997, Hartmann e Huber<sup>22</sup> publicaram um trabalho que mostra como, mesmo para algumas indústrias farmacêuticas fabricantes de hormônios indicados para a reposição hormonal na menopausa, as contraindicações, pelo menos nas bulas, mimetizam as das “pílulas anticoncepcionais”, cujas doses e os tipos de substâncias nada têm a ver com os hormônios utilizados na TH.

Em muitas situações ditas especiais, a TH pode ter sua contraindicação anulada, por uma simples troca de hormônio, de via e/ou de esquema de administração. Vejamos algumas delas:

A prevalência tanto da intolerância à glicose, quanto do diabetes *mellitus* aumenta muito no período peri-menopausa e pós-menopausa. Esse aumento não está apenas relacionado com os fatores idade e ganho progressivo de peso, mas também com a modificação da distribuição de gordura corporal, com o aumento de depósito no nível abdominal e a consequente resistência insulínica.

A TH com 17- $\beta$ -estradiol transdérmico ou percutâneo “bypassa” o fígado e, consequentemente, evita fatores indesejáveis nestes casos, como hipertrigliceridemia, hipertensão e melhora a resistência insulínica. Também, nessa situação, devemos evitar progestógenos, como os glicocorticoides similares e os com ação androgênica, que agirão de maneira contrária à dos estrógenos, dando preferência à progesterona ou di-hidrogesterona.



Outros exemplos em que devemos evitar a via oral e utilizar as menores doses possíveis são nas hepatopatias crônicas e nas doenças autoimunes, até então contraindicações absolutas para a TH.

Em outras situações, como em miomas submucosos pequenos ou na endometriose, a TH não precisa ser acompanhada de sangramentos cíclicos se adotarmos um esquema contínuo de administração dos estrógenos e da progesterona. A ciclicidade na administração hormonal também faz retornar situações não desejáveis existentes na pré-menopausa, como a enxaqueca e a síndrome pré-menstrual, sendo, nestes casos, portanto, o esquema contínuo o ideal.

O peso da mulher também modula as doses hormonais, de forma inversa, devendo as mais magras receber doses maiores e as mais gordas, menores.

Assim, diversas condições, desde as doenças importantes, passando por sintomas desagradáveis, como os pré-menstruais, até o desejo da mulher de menstruar ou não, por uma necessidade qualquer em sua vida, exigem adequação da TH.

## CONCLUSÃO

Os estudos sobre TH como prevenção primária da DCV não nos permitem chegar a indicá-la para tanto ou não. Não há, no entanto, dados que excluam benefício cardiovascular com outros esquemas de TH mais próximos do fisiológico e em mulheres mais jovens.

Os esquemas e tipos de associação hormonal (estrógenos e progestógenos/progesterona) devem ser individualizados.

Devemos optar pela menor dose efetiva de 17- $\beta$ -estradiol (estrógeno produzido pelo nosso organismo antes da menopausa), associado à progesterona natural ou a seus derivados próximos, nas mulheres com útero.<sup>20</sup>

A duração dependerá dos objetivos, devendo ser avaliada periodicamente, levando-se em conta indicação *versus* contraindicação.

Devemos, também, orientar as mulheres a ter um estilo de vida mais saudável, sem tabagismo, com alimentação adequada rica em cálcio e pobre em gordura e atividade física regular, pois isso é importantíssimo, principalmente nas mulheres na menopausa.

## IMPORTANTE

É dever do médico ver a mulher como um ser biopsicossocial e individualizar tanto medidas profiláticas quanto terapêuticas, independentemente de sua especialidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Athayde A. A mulher e a menopausa. In: Lemos MTTB, Barros JFP – Organizadores. America Latina e Caribe: Desafios do Século XXI. Rio de Janeiro: UERJ, Proealc, 1995. p. 147-59.
2. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas*. 1996; 23: 113-27.
3. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect*. 1998; 30(1): 24-9, 46.



4. Davison S L, Bell R, Donath S, Montalto J G, Davis S R. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7): 3847-53.
5. Athayde A, Soares L. Amenorréia. In: Guedes RP, Moreira RO, Benchimol AK – Editores. *Endocrinologia.* Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2006: p. 375-82.
6. Fernandes CE, Pinho Neto JSL, Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(S1): 1-23.
7. Mattos PE, Tavares P, Mattos IE, Athayde A, Kuba VM, Elinger V, Meirelles RMR. Influence of menopausal Hormone Replacement Therapy on Hemostatic and Inflammatory markers. Accepted for a poster presentation at Endo 2010: The 92nd Annual Meeting & Expo, June 19-22 in San Diego, California.
8. Clapauch R, Athayde A, Meirelles RMR, Weiss RV, Pardini DP, Leão LMCSM, Marinheiro LPF. Terapia Hormonal da menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(3): 449-54.
9. Wilson RA. *Feminine Forever.* New York: M. Evans, 1966.
10. Gambrell Jr RD. Estrogen replacement therapy and breast cancer risk: a new look at the data. *The Female Patient.* 1993: 18-55.
11. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Amer J Med.* 1991; 90: 170-210.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 280: 605-13.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
14. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 1701-12.
15. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003; 362: 419-27.
16. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 1197-204.
17. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19(3): 257-71.
18. The North American Menopause Society. Estrogen and Progestogen Use in Postmenopausal Women: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2010; 17(2): 242-55.
19. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5138-43.
20. The Endocrine Society. Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1): S1-S66.
21. Meirelles RMR, Athayde A. Terapia Hormonal da Menopausa – Quando e Como?. In: Vilar, L – Editor. *Endocrinologia Clínica.* 4.ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 574-83.
22. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol.* 1997; 104: 163-8.
23. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 107(1): 103-11.



# Esteroides sexuais usados na terapia hormonal da menopausa

28

ANDRÉA FERREIRA  
RUTH CLAPAUCH

## INTRODUÇÃO

No início dos anos 1940, foi comercializada a primeira forma de reposição hormonal para a menopausa: comprimidos contendo estrógenos equinos conjugados (EEC). O alívio da síndrome climatérica observado após sua ingestão popularizou este medicamento, que existe até hoje. Nos anos 1970, estudos mostraram aumento do risco relativo de câncer de endométrio (de 4,5 a 13 vezes) em pós-menopausadas usuárias de estrógenos isolados.<sup>1-4</sup> A partir daí, em mulheres com útero, passou-se a associar um progestógeno – inicialmente a medroxiprogesterona – à Terapia Hormonal (TH), de forma a antagonizar o efeito proliferativo dos estrógenos no endométrio e evitar sua hiperplasia e possível progressão para câncer.

Posteriormente, diversos hormônios foram sintetizados e aprovados para o tratamento de fogachos, atrofia vaginal e prevenção da osteoporose. O objetivo deste capítulo é descrever os produtos atualmente disponíveis para a TH em nosso meio, de forma que o leitor possa diferenciá-los e empregar o mais indicado para cada paciente naquele momento.

Ajustes podem e devem ser feitos quando se inicia a TH, de acordo com a resposta e a preferência da paciente. E, pelo menos 1 vez a cada ano, a dose e a via de estrógeno, bem como o tipo de progestógeno e o esquema de associação devem ser reavaliados à luz dos objetivos da TH naquele momento e das condições clínicas, sociais e gerais da mulher.

## ESTRÓGENOS

Estão disponíveis em forma isolada, para uso sistêmico ou local.

### • Estrógenos locais

Os estrógenos locais, na forma de cremes ou óvulos vaginais, afetam somente a região urogenital, com praticamente nenhuma absorção sistêmica. Só aliviam a atrofia vaginal, que se exterioriza como craurose (sensação de queimação genital) e dispareunia (dor ao coito), além de melhorarem ou curarem a incontinência urinária, que, associada ao ressecamento, propicia infecções.<sup>5</sup> Não resolvem fogachos nem previnem osteoporose. Na disfunção sexual ajudam em parte melhorando a lubrificação, porém não a libido.



Na Tabela 28.1, encontramos estrógenos locais disponíveis no Brasil. Em geral, são usados à noite com aplicador próprio contendo a medida preconizada ou como óvulos vaginais. Se a vaginite atrófica é intensa, na 1ª semana podem ser usados diariamente e, depois, 2 a 3 vezes por semana.

TABELA 28.1 Estrógenos de uso local na TH
Estrógenos isolados de uso tópico (vaginal)
Promestrieno 0,01 g creme ou cápsulas vaginais
Estrogênios conjugados 0,625 mg/g de gel
Estriol creme vaginal 1 mg/g de gel
Diacetato de 16-α-hidroxiestrona 600 mg/aplicação

■ Estrógenos sistêmicos

Os estrógenos sistêmicos estão disponíveis em, basicamente, 2 tipos: EEC ou estradiol (E2). O E2 é indicado para uso oral, encontrado na forma de comprimidos, ou para uso transdérmico, na forma de gel ou adesivo (Tabela 28.2). Todos são oferecidos em diferentes apresentações, permitindo ajustar a dose de estrógeno às necessidades de cada paciente. Atualmente, recomenda-se usar na TH a menor dose de estrógeno necessária para alívio da síndrome climatérica e obtenção dos demais benefícios, que são específicos para cada mulher (ver em ações dos estrógenos). Aconselha-se levar em consideração também as eventuais patologias benignas que a paciente, porventura, apresente, que não constituam contraindicação à TH, mas que possam sofrer influência da dose de estrógenos, como miomas e doença fibrocística de mama.

TABELA 28.2 Estrógenos isolados de uso sistêmico na TH	
Via oral	Via Transdérmica
Estradiol micronizado 1 ou 2 mg	Estradiol adesivo transdérmico 25, 50 e 75 mcg
Estrógenos conjugados 0,625 ou 0,3 mg	Estradiol gel sachê 0,5 e 1 mg
Valerato de Estradiol 1 ou 2 mg	Estradiol gel 1,5 mg (equivalente 3 puffs)
	Estradiol gel em bisnaga com régua dosadora (1 régua equivale a 1,5 mg de Estradiol)

Ações dos estrógenos sistêmicos na terapia hormonal

Alívio de fogachos, melhora do sono, da sexualidade e da qualidade de vida são atribuições principalmente do estrógeno utilizado na TH.

A reposição da TH visa reproduzir os efeitos do principal estrógeno endógeno, 17-β-estradiol, produzido a partir do colesterol nos ovários e nas adrenais, aromatizado a partir de testosterona no tecido adiposo.<sup>6</sup> Estrona e estriol existem como estrógenos endógenos mais fracos, formados a partir do estradiol no fígado e nos ovários, e



ainda ocorre aromatização à estrona, a partir da androstenediona no tecido adiposo. Eles não devem ser usados na reposição hormonal, sendo o mais aconselhável fornecer estradiol para que o próprio organismo da mulher faça a transformação que for necessária. Além disso, a potência estrogênica do 17- $\beta$ -estradiol é 12 vezes maior do que a da estrona e 80 vezes maior do que a do estriol. Já os EEC contêm vários estrógenos diferentes dos produzidos no organismo humano, que se ligam ao receptor estrogênico com menor potência que o estradiol, embora somados sejam tão eficazes quanto ele no tratamento da síndrome climatérica.

O estradiol é transportado na circulação para seus tecidos-alvo por proteínas, metabolizado por sulfotransferases ou por glucoronidação e excretado na bile e na urina. Os metabólitos podem sofrer hidrólise pela flora intestinal para serem posteriormente reabsorvidos pela circulação entero-hepática. A hidrólise pode formar catecois que sofram metilação posterior, dando origem a metabólitos metoxilados.<sup>7</sup>

Os efeitos clássicos dos estrógenos provêm de sua ação genômica, pela síntese ou inativação proteica após acoplamento a receptores nucleares específicos. Dois tipos de receptores estrogênicos (REs) foram inicialmente descritos,  $\alpha$  e  $\beta$ .<sup>8,9</sup> Recentemente, um 3º tipo, o RE  $\gamma$ , foi descrito, mas sua expressão parece ser maior em órgãos não reprodutivos, como cérebro, coração e rins.<sup>10</sup> Os 3 subtipos de REs têm diferentes afinidades por ligantes e se expressam diferentemente nos diversos tecidos. Além disso, cada subtipo pode ter isoformas diferentes, na dependência de cada célula ou cada tecido<sup>11</sup> (Figura 28.1).

O RE  $\alpha$  predomina em útero, células da teca ovarianas, osso, mama, fígado, rins, tecido adiposo e algumas regiões do cérebro. O RE  $\beta$  é expresso predominantemente em cólon, células da granulosa, medula óssea, pulmões e bexiga. Estudos mais recentes mostraram presença do REs também em esôfago, intestino delgado, cérebro, tireoide, estômago, reto, endotélio e músculo liso vascular.<sup>11</sup>

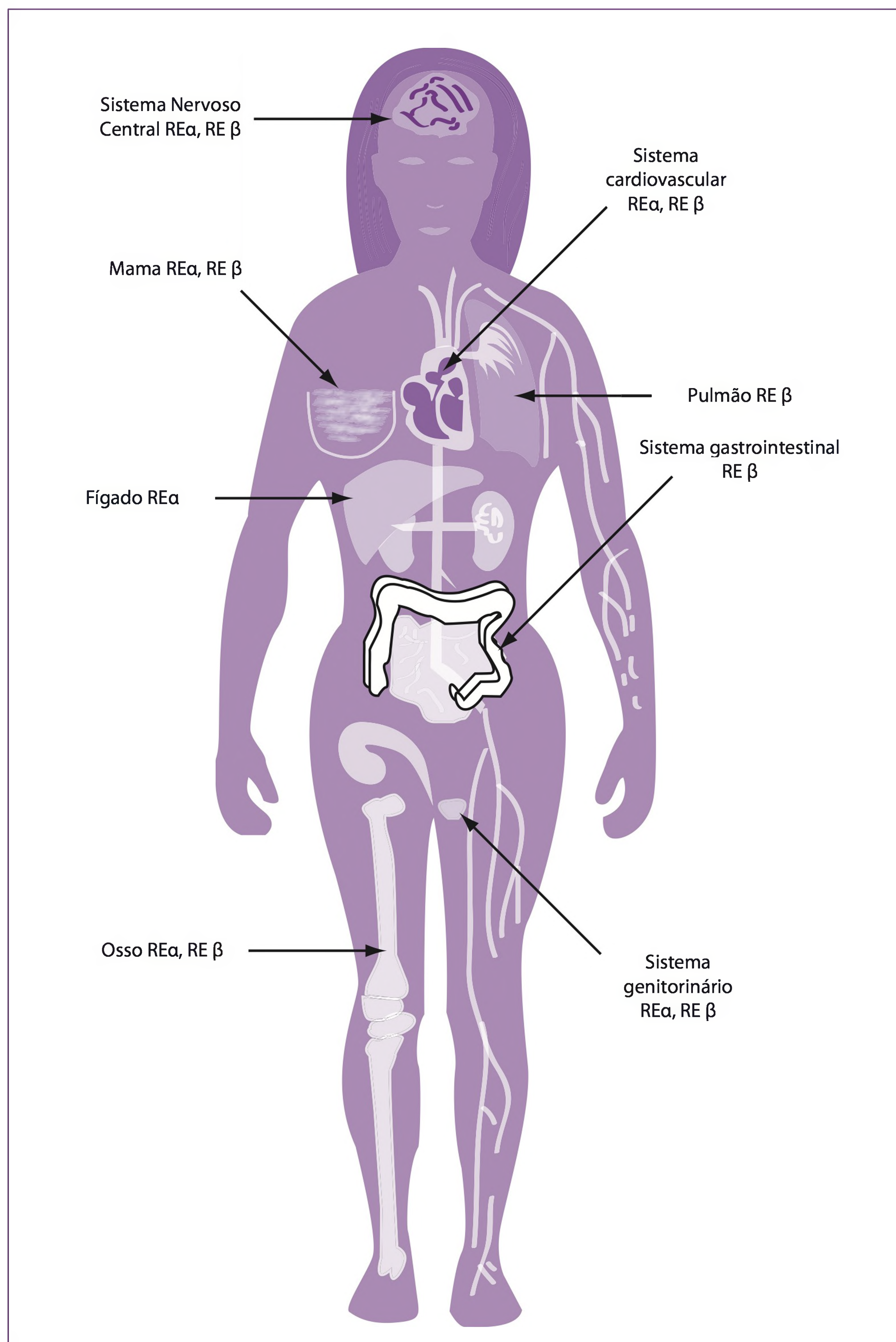
Geralmente, uma maior expressão de RE  $\beta$  em relação ao  $\alpha$  implica inibição da resposta tradicional ao estradiol, sugerindo que o RE  $\beta$  tenha efeito oposto ao  $\alpha$  na transcrição gênica.

De forma geral, as ações do RE  $\alpha$  promovem proliferação e crescimento no aparelho genital e nos tecidos associados a funções reprodutivas. São eles os responsáveis pelo aumento de ovários, trompas, útero, vagina e genitália externa que ocorrem na puberdade. Por meio deles ocorre transformação do epitélio vaginal pré-puberal cuboide para o tipo estratificado, mais resistente a traumas e infecções. No endométrio, o estradiol promove, via RE  $\alpha$ , a proliferação do estroma e o desenvolvimento de glândulas endometriais. Nas mamas, determina desenvolvimento do estroma, crescimento do sistema ductal e deposição de gordura, além do desenvolvimento inicial de lóbulos e alvéolos que serão estimulados posteriormente por progesterona e prolactina.

Contudo, a ação fisiológica do estradiol vai além das funções reprodutivas: inclui a regulação do metabolismo de lipídios e carboidratos, ações nos sistemas cardiovascular, nervoso central e gastrointestinal, no esqueleto, na pele, em mulheres e homens.<sup>11</sup>

A deposição de gordura corporal nas regiões subcutânea e gluteofemoral em detrimento da deposição na região abdominal é um efeito estrogênico, que se acompanha de redução na concentração de ácidos graxos livres, de partículas de LDL pequenas e densas, triglicerídeos e lipoproteína (a). Além disso, ocorre aumento de partículas de HDL do tipo 2, a fração mais cardioprotetora das HDL, redução da resistência insulínica, melhor clearance da glicose periférica, menor gliconeogênese e aumento do potencial fibrinolítico.<sup>12</sup>





**FIGURA 28.1** Distribuição de RE no organismo. Fonte: Modificado de Nilsson S, Gustafsson J.<sup>11</sup>



As ações anabólicas dos estrógenos no osso incluem a maturação e o fechamento epifisário na puberdade. Na idade adulta, inibem a atividade dos osteoclastos por meio do estímulo da osteoprotegerina, favorecendo o aumento de massa óssea. Tanto em homens quanto em mulheres, níveis de estradiol  $<40$  pmol/L favorecem a reabsorção óssea, aumentando o risco de osteoporose e de fraturas.<sup>13</sup>

Os estrógenos também apresentam um pequeno efeito, muito inferior ao da testosterona, na massa muscular e no turgor da pele. Podem promover uma discreta retenção de sódio e água.<sup>14</sup>

O principal efeito cardioprotetor e anti-aterosclerose do estradiol é mediado pelo RE  $\alpha$  presente no endotélio vascular. Trata-se de uma ação não clássica não genômica, em que, após a ligação do estradiol no endotélio, ocorre estímulo de quinases que deflagram uma cascata de reações, que, em suma, estimulam o receptor endotelial para óxido nítrico sintetase (eNOS), promovendo aumento da produção de óxido nítrico.<sup>15</sup> O óxido nítrico promove vasodilatação, redução de oxidação de LDL, inibição da proliferação de músculo liso vascular e da agregação plaquetária e ações anti-inflamatórias, que inibem a progressão de placas ateroscleróticas na camada íntima do vaso. Estudos demonstram que quando o estradiol é fornecido logo após a menopausa, seja em mulheres saudáveis ou já com fatores de risco cardiovascular,<sup>16,17</sup> há estímulo para a produção de óxido nítrico (janela de oportunidade). Quanto maior o tempo após menopausa não tratada, menor é esse efeito.

Além da vasodilatação sustentada pela liberação de óxido nítrico deflagrada pelo RE  $\alpha$ , os 2 RE podem mediar uma vasodilatação transitória<sup>18</sup> por ação não genômica em canais de cálcio que determinam contração/relaxamento vascular.

### ■ Vias de uso de estrógenos e suas diferenças

O uso de estrógeno oral produz efeitos de primeira passagem hepática que não são observados com o uso não oral.<sup>19</sup> Já a via transdérmica acarreta níveis plasmáticos de estradiol proporcionalmente maiores do que quando usada a via oral, pois esta leva à transformação de parte do estradiol em estrona e sulfato de estrona, pela primeira passagem hepática.

Os efeitos da primeira passagem no fígado, por meio da indução de proteínas, podem repercutir em maiores benefícios ou prejuízos conforme o perfil metabólico de cada mulher. Ao usar estradiol por via oral, p. ex., comparado ao uso transdérmico, ocorrem maiores reduções de LDL-colesterol (15% *versus* 8%), de lipoproteína (a) e de resistência insulínica e maior aumento de HDL-colesterol (16% *versus* 10%).<sup>21</sup> Contudo, pela via oral os triglicerídeos podem aumentar em 25% seus níveis basais, enquanto nenhum acréscimo é observado com o uso de estradiol transdérmico.

O substrato de renina aumenta com o uso de estrógeno por via oral, podendo haver tendência a ligeiro aumento dos níveis de pressão arterial, o que não ocorre com a via não oral. O estímulo à produção de óxido nítrico endotelial parece ser o mesmo nas vias oral e não oral.

Fatores pró-coagulantes como protrombina aumentam, e os anticoagulantes naturais antitrombina e proteína S diminuem pela primeira passagem do estradiol no fígado. Corroborando estes efeitos, uma metanálise mostrou que o risco de tromboembolismo é maior em usuárias de estrógeno por via oral (RR, ou risco relativo, de 2,5) do que nas usuárias de estrógeno transdérmico. O risco retorna ao basal quando se interrompe o uso.<sup>22,23</sup> Por isso, a suspensão temporária da TH, por qualquer via, deve ser recomendada antes de cirurgias ou durante períodos de imobilização, como os após fraturas.



A escolha da via de administração do estrógeno deve levar em consideração as condições clínicas e as tendências genéticas, além da preferência da paciente.

PROGESTÓGENOS

Os estudos randomizados prospectivos sobre TH, entre eles HERS, WHI e MWS<sup>24-28</sup> levantaram preocupação em relação ao papel dos progestógenos nos sistemas cardiovascular e venoso e no câncer de mama em mulheres pós-menopausadas. Nesses estudos, não se observou prevenção primária nem secundária de eventos cardiovasculares, e o câncer de mama invasivo parece ter aumentado. Mas isso pode estar relacionado ao progestógeno usado na TH nestes estudos.

O efeito progestogênico no endométrio é comum a todos os progestógenos, mas são grandes as diferenças entre eles. Alguns são pró-drogas que são metabolizados e se tornam ativas havendo, além do efeito progestogênico, outros efeitos biológicos.

Há diferentes classes de progestógenos, incluindo a própria progesterona, que podem ser usados na TH (Tabela 28.3). A Progesterona e a Retroprogesterona (Didrogesterona) são consideradas neutras por não se contraporem aos efeitos metabólicos do estrógeno. Os Pregnanos, derivados da 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona (ex.: acetato de ciproterona e acetato de medroxiprogesterona), podem ter efeitos glicocorticoides associados. Já os Não Pregnanos, derivados da 19-norprogesterona têm perfil neutro, enquanto os Estranos e Gonanos, derivados da 19-nortestosterona (ex.: Noretisterona, Levonorgestrel, Norgestimato, Desogestrel e Gestodeno), possuem efeito androgênico importante, e o derivado da Espironolactona (Drospirenona) possui efeito antiandrogênico e antimineralocorticoide.<sup>29</sup>

TABELA 28.3 Classificação da progesterona e dos progestógenos

Progestógenos	Exemplos	
Progesterona	Progesterona	
Retroprogesterona	Didrogesterona	
Derivados da Progesterona	Derivados da 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona (Pregnanos)	Acetato de medroxiprogesterona
		Acetato de ciproterona
	Derivados da 19-norprogesterona (Não pregnanos)	Acetato de nomegestrol
		Trimegestona
Derivados da 19-nortestosterona	Estranos	Noretisterona
		Acetato de noretisterona
	Gonanos	Levonorgestrel
		Desogestrel
		Norgestimato
		Gestodeno
Derivados da Espironolactona	Drospirenona	



## ■ Ações da progesterona

A progesterona tem inúmeras funções no ciclo menstrual e na função reprodutiva da mulher. A primeira fase do ciclo, a fase proliferativa (ou fase estrogênica), ocorre no início do ciclo, após a menstruação. Neste período, sob a influência dos estrógenos que são secretados em grande quantidade pelos ovários, as células epiteliais e do estroma proliferam rapidamente. O endométrio é reepitelizado em 4 a 7 dias após o início da menstruação. Até ocorrer a ovulação, há aumento do número de células do estroma, crescimento progressivo das glândulas do endométrio e formação de vasos. As glândulas do endométrio, especialmente aquelas que se localizam na região cervical, secretam muco que tem a função de facilitar a chegada do espermatozoide da vagina até o útero.

A fase secretora do ciclo (ou fase progestacional) ocorre após a ovulação. Nesta fase, o corpo lúteo secreta estrógeno e progesterona juntos em grandes quantidades. O estrógeno leva à proliferação adicional do endométrio, enquanto a progesterona aumenta seu desenvolvimento secretor. O aporte sanguíneo aumenta proporcionalmente à atividade secretora. O pico da fase secretora ocorre aproximadamente 1 semana após a ovulação.

Todas essas mudanças do endométrio acontecem com o objetivo de oferecer condições apropriadas para o implante do ovo fertilizado no útero (de 7 a 9 dias depois da ovulação), quando a secreção uterina o nutre.

Se o óvulo não é fertilizado, há involução do corpo lúteo (em torno de 2 dias antes do final do ciclo) e redução brusca dos hormônios ovarianos, estradiol e progesterona. A menstruação é causada pela redução dos níveis hormonais, mas, principalmente, pela redução da progesterona no final do ciclo. Há descamação profunda do endométrio (de tecidos e vasos sanguíneos).

A progesterona também promove na mucosa das trompas de Falópio a produção de secreções que são necessárias para a nutrição do ovo antes da sua implantação no útero. Age também no desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas, levando à proliferação das células alveolares e ao seu crescimento, retornando à sua natureza secretora, mas não provoca a produção de leite. Pode ainda causar o “inchaço” das mamas, que ocorre, em parte, pelo desenvolvimento secretor dos lóbulos e alvéolos, mas também por acúmulo de fluido nos tecidos.

## ■ Efeitos metabólicos dos progestógenos

Embora o efeito progestogênico no endométrio seja o mesmo para a progesterona e os demais progestógenos, há inúmeros efeitos metabólicos que os diferenciam. A progesterona micronizada não interfere nos efeitos metabólicos benéficos do estrógeno. Já os derivados da 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona podem ter efeitos deletérios sobre o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina (efeito glicocorticoide). Os progestógenos derivados da 19-nortestosterona tem efeito androgênico, mas que pode variar um pouco entre os componentes da classe. A atividade androgênica pode contribuir para alguns efeitos adversos, como piora da acne e do hirsutismo, além de perfis desfavoráveis das lipoproteínas (com redução do HDL).<sup>30</sup> A Drospirenona tem efeito antiandrogênico e antimineralocorticoide, ocasionando menor retenção de sal e de líquidos e uma redução da pressão arterial em mulheres hipertensas. A Tabela 28.4 mostra os efeitos hormonais dos diferentes progestógenos disponíveis para TH no Brasil.



TABELA 28.4 Efeitos da progesterona natural e dos progestógenos

Progestógenos	Efeitos: Progestogênico	Antigona- dotrópico	Antiestro- gênico	Estrogê- nico	Androgênico	Antian- drogênico	Glicocorti- coide	Antiminera- locorticoide
Progesterona	+	+	+	-	-	±	+	+
Didrogenerona	+	-	+	-	-	±	-	±
Derivados da 17-α- hidroxiprogesterona								
Acetato de ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
Acetato de medroxiprogesterona	+	+	+	-	±	-	+	-
Derivados 19- norprogesterona								
Acetato de nomegestrol	+	+	+	-	-	±	-	-
Derivado da Espironolactona								
Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	+
Derivados da 19- nortestosterona								
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-	-
Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+

Fonte: Adaptado de Schindler.<sup>29</sup>



■ Sistema intrauterino de levonorgestrel

É um endoceptivo (um DIU medicado) que libera 20 mcg de levonorgestrel em 24 horas. Como já foi dito anteriormente, o levonorgestrel é um progestógeno derivado da 19-nortestosterona, com atividade androgênica e antiestrogênica, que é utilizado de diversas formas, principalmente como contraceptivo, mas também pode ser utilizado na TH.

No Sistema Intrauterino (SIU) de levonorgestrel, as doses diárias liberadas são pequenas, pois o seu efeito é local, agindo diretamente no endométrio. No entanto, são detectáveis no soro, concentrações elevadas do progestógeno, principalmente no início do tratamento, com chance maior de efeitos colaterais (efeitos androgênicos e intolerância à glicose).

■ Esquemas de uso de estrógenos e progestógenos associados na terapia hormonal

As indicações para a associação de estrógenos e progestógenos já foram discutidas nos capítulos anteriores. A Figura 28.2 mostra os esquemas usuais de associação.



FIGURA 28.2 Esquemas de uso associado de estrógenos e progestógenos.



Os esquemas mais utilizados são o contínuo (A) e o cíclico mensal sem pausa (B). O esquema contínuo é mais usado nas mulheres em que o sangramento não é desejado, como nas com passado de dismenorréia, endometriose, miomas submucosos, enxaqueca ou síndrome pré-menstrual importante. Nesse esquema, não se espera ocorrer sangramento, contudo nos 6 primeiros meses de sua instituição podem ocorrer escapes sem conotação patológica. Após este período recomenda-se investigar qualquer sangramento que aconteça, caso a medicação tenha sido usada corretamente, sem interrupção. Este também é o esquema que mais protege a mulher em relação ao câncer de endométrio. A incidência de hiperplasia simples, complexa, atípias ou câncer de endométrio é menor nas usuárias de TH contínua combinada do que nas que nunca foram usuárias. O risco de alterações em mulheres obesas, que constituem um grupo de risco,<sup>31</sup> também foi reduzido em 50%.

O esquema cíclico mensal é mais usado na pós-menopausa recente e pode acarretar sangramento após o uso do progestógeno. Quando se usam doses mais baixas de estrógeno ou após maior tempo de menopausa, o sangramento deixa de ocorrer. Neste esquema, a incidência de alterações endometriais é igual à das que nunca foram usuárias de TH, cerca de 1% ao ano.

O esquema cíclico trimestral não deve ser usado, uma vez que não protege adequadamente o endométrio, que representa o objetivo primordial do uso do progestógeno. Hiperplasia, atípias e câncer chegam a 5,6% ao ano, o que é 5 vezes maior do que o que ocorre em não usuárias de TH.<sup>31</sup>

No esquema cíclico, o progestógeno deve ser dado de 10 a 14 dias por mês. Para facilitar a lembrança da paciente, estes dias podem ser os primeiros de cada mês, por exemplo: pode-se orientar a paciente a usar o progestógeno somente do dia 1 ao dia 12 de cada mês, enquanto o estrógeno é usado continuamente. Geralmente, a menstruação ocorre logo após o término dos comprimidos do progestógeno. No esquema cíclico, usa-se 200 mg de progesterona micronizada ou 10 mg de didrogesterona ou 5 mg de medroxiprogesterona ou nomegestrol. No esquema contínuo, o uso de progestógeno é diário, mas a dose é a metade da usada no esquema cíclico.

A Tabela 28.5 fornece as especificações de progestógenos encontrados isoladamente, possibilitando que o próprio médico associe estrógenos de diferentes vias e doses ao progestógeno de sua escolha, em diferentes doses e duração de tratamento. As Tabelas 28.6 e 28.7 listam as associações prontas disponibilizadas comercialmente por via oral e por via transdérmica.

**TABELA 28.5** Progestógenos isolados usados na TH

Progestógenos e progesterona	Progestógeno em SIU*
Acetato nomegestrol 5 mg	Levonorgestrel - libera 20 mcg/24h
Acetato medroxiprogesterona 2,5/5/10 mg	
Didrogesterona 10 mg	
Progesterona micronizada 100 e 200 mg	

\*Sistema Intrauterino



**TABELA 28.6** Associações comerciais de estrógenos e progestógenos por via oral usadas na TH

Medicações combinadas		
Drogas	Apresentação	Posologia
Estrogênios conjugados + Acetato medroxiprogesterona	0,625 mgE + 5 mgP (cíclico)	14cp E → 14cp E + P
	0,625 mgE + 2,5 mgP (contínuo)	28cp E + P
Estradiol + Didrogesterona	1 mgE + 10 mgP (cíclico)	14cp E → 14cp E + P
	1 mgE + 5 mgP (contínuo)	28cp E + P
Estradiol + Gestodeno	1 mg E + 0,025 mg P (cíclico)	16cp E → 12cp E + P
Estradiol + Noretisterona	1 mg E + 0,5 mg P (contínuo)	28cp E + P
	2 mg E + 0,7 mg P (contínuo)	
	2 mg E + 1 mg P (contínuo)	
Estradiol + Trimegestona	1 mg E + 0,125 mg P (contínuo)	28cp E + P
	1 mgE + 0,25 mg P (cíclico)	14cp E → 14cp E + P
Estradiol + Drospirenona	1 mg E + 2 mg P (contínuo)	28cp E + P
Valerato de Estradiol + Acetato de Ciproterona	2 mg E + 1 mg P (cíclico)	11cp E → 10cp E+ P
Valerato Estradiol + Noretisterona	1 mg E + 1 mg P (cíclico)	16cp E → 12cp E+ P

**TABELA 28.7** Associações comerciais de estrógenos e progestógenos por via transdérmica usadas na TH

Associações	Posologia
Estradiol 50 mcg/dia Noretisterona 250 mcg/dia (cíclico)	fase 1 - 4 adesivos c/ E fase 2 - 4 adesivos c/ E + P
Estradiol 50 mcg/dia Noretisterona 170 mcg/dia (cíclico)	fase 1 - 4 adesivos c/ E fase 2 - 4 adesivos c/ E + P
Estradiol 50 mcg/dia Noretisterona 170 mcg/dia (contínuo)	8 adesivos c/ E + P
Estradiol 25 mcg/dia Noretisterona 125 mcg/dia (contínuo)	8 adesivos c/ E + P
Estradiol 50 mcg/dia Noretisterona 140 mcg/dia (contínuo)	8 adesivos c/ E + P

Observação: a troca de adesivo é realizada 2 vezes por semana, intercalada.



• **Tibolona**

Tibolona é um esteroide sintético em si inativo, mas cujos metabólitos apresentam propriedades estrogênicas (3- $\alpha$ -hidroxitibolona e 3 $\beta$ -OH-tibolona), progestogênicas e, predominantemente, androgênicas ( $\Delta$ 4-isômero),<sup>32</sup> conforme descritas na Tabela 28.8.

É apresentada em comprimidos contendo 2,5 ou 1,25 mg, de uso diário e contínuo, e indicada para alívio da síndrome climatérica. Estudos randomizados controlados com placebo mostraram que a tibolona é eficaz na redução de fogachos e suores noturnos em mulheres saudáveis. No endométrio, há maior metabolização para o composto com atividade progestogênica, portanto, pode ser administrada sem a necessidade de adição de progestógeno, mesmo em mulheres com útero.<sup>33</sup>

**TABELA 28.8** Afinidade da tibolona e seus metabólitos por receptores de células mamárias MCF-7 em relação aos compostos referência (=100%)

	RE (E2=100%)	RP	RA (DHT=100%)
Tibolona	1.3	4.9	3.2
3- $\alpha$ -hidroxitibolona	3.2	-	-
3 $\beta$ -OH-tibolona	1.7	-	-
$\Delta$ 4-isômero	-	12.9	39.2

RE: receptor estrogênico; RP: receptor de progesterona; RA: receptor androgênico; E2: estradiol; DHT: di-hidrotestosterona.  
Fonte: Adaptado de Kloosterboer HJ.<sup>32</sup>

O perfil hormonal da tibolona pode se refletir em potenciais efeitos androgênicos adversos, como maior chance de acne e hirsutismo em mulheres predispostas, distribuição central de gordura corporal e efeitos androgênicos típicos no metabolismo lipídico e glicídico.<sup>34</sup> Por outro lado, pode promover aumento de libido. Devido a este perfil, por algum tempo advogou-se que este composto poderia ser usado em pacientes sobreviventes de câncer de mama com síndrome climatérica, com ou sem tratamento adjuvante, como tamoxifen ou análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Estudos piloto preliminares, com pequenas amostras e curta duração, mostraram que a tibolona aliviou fogachos em sobreviventes de câncer de mama,<sup>35,36</sup> ou promoveu menor aumento de densidade mamária e mastalgia.<sup>34</sup> No entanto, o estudo LIBERATE, randomizado duplo-cego que testou a segurança de tibolona 2,5 mg/dia comparada a placebo por uma média de 2,75 anos em mais de 3 mil mulheres com síndrome climatérica, após tratamento de câncer de mama, revelou uma diferença pequena na sintomatologia: redução de 43% nos fogachos, comparada a 27,5% no grupo placebo aos 3 meses, e de 65% e 52% aos 2 anos, respectivamente, havendo menor eficácia nas mulheres em uso de tamoxifen.<sup>37</sup> Contudo, o resultado primário e mais grave do estudo LIBERATE foi que maiores taxas de recorrência do câncer de mama aconteceram no grupo que usou tibolona (15%) comparado a placebo (10%) após seguimento médio de 3,1 anos, conferindo um risco relativo de recorrência de 1,40 (IC 1,14 – 1,70; p=0,001).<sup>38</sup> Esses resultados confirmam que tibolona aumenta o risco de recorrência de câncer de mama e que este composto permanece contraindicado nessas pacientes.<sup>37</sup>



Um subestudo ósseo no LIBERATE revelou que, após 2 anos, o grupo tibolona mostrou aumento de 3,2% na coluna lombar e 2,9% no quadril comparado ao grupo placebo.<sup>39</sup> No entanto, os efeitos em longo prazo de tibolona na redução de fraturas e de doença cardiovascular (DCV) permanecem incertos.

### ■ Modulares seletivos do receptor estrogênico

Diversas moléculas capazes de se ligar a receptores estrogênicos *alfa* e *beta* de diferentes órgãos, ativando-os ou inativando-os, têm sido descritas e usadas em diferentes indicações.<sup>40</sup> Por ser um antagonista estrogênico na mama, o tamoxifen foi um dos primeiros modulares seletivos do receptor estrogênico (SERMs) a ser usado, para prevenção e tratamento de câncer de mama com receptores estrogênicos positivos. Contudo, é agonista estrogênico em endométrio e leva ao aumento de fogachos, não sendo apropriado para o tratamento da menopausa.

O raloxifeno é um SERM com efeito estrogênico e antirreabsortivo no osso e ação benéfica moduladora de lipídios. Não estimula o endométrio e tem efeito inibitório, antagonista estrogênico em células de câncer de mama, mas piora os fogachos, não sendo apropriado para o tratamento da síndrome climatérica. Contudo, pode ser usado para tratamento de osteoporose em mulheres na pós-menopausa tardia com a vantagem adicional de alguma proteção contra o câncer de mama. Apresenta o mesmo risco de trombose dos estrógenos.

Novos estudos têm se desenvolvido sobre um novo conceito para tratamento da menopausa, o de um complexo estrogênico tecido-seletivo (TSEC), que basicamente consiste em um SERM associado a um estrógeno.

Estudos fase III de até 24 meses avaliando TSECs contendo bazedoxifeno 20 mg e estrógenos equinos conjugados 0,45 ou 0,265 mg, comparados a raloxifeno 60 mg ou placebo, mostraram que o composto aliviava os fogachos e a atrofia vulvovaginal, prevenia a hiperplasia endometrial determinada pelo uso do estrógeno isolado, promovia redução de LDL-colesterol, aumento de HDL-colesterol e triglicerídeos, e ainda preservava massa óssea de forma proporcional à quantidade de estrógeno no composto.<sup>41</sup> Seus efeitos na prevenção de DCV, fraturas e câncer de mama não foram avaliados.

### ■ MEDICAÇÕES NÃO HORMONAIS

Muitas mulheres têm contraindicações à TH ou escolhem não usá-la para os sintomas da pós-menopausa. Embora nenhuma droga seja tão eficaz quanto o estrógeno no controle da síndrome climatérica, algumas das terapias não hormonais atualmente utilizadas se mostraram superiores ao placebo, que reduz em 30% os sintomas vasomotores (fogachos e sudorese noturna) em estudos randomizados prospectivos. Em geral, estas preparações reduzem a frequência e a intensidade dos fogachos em 50%. Em comparação, doses plenas de estrógeno diminuem os fogachos em aproximadamente 90%.<sup>42</sup>

Clonidina é um agonista  $\alpha$ -adrenérgico que, em doses de 50 mcg, 2 a 3 vezes ao dia, mostrou redução modesta dos fogachos comparado ao placebo.<sup>42</sup>

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRI) e Inibidores da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (SNRI) têm sido usados para reduzir a frequência e a intensidade dos sintomas vasomotores.<sup>43</sup> A venlafaxina é uma SNRI que, na dose de



75 mg ao dia, demonstrou eficácia na redução dos sintomas em avaliações subjetivas em um pequeno número de participantes.<sup>44</sup> Fluoxetina e Citalopram não melhoraram os fogachos comparados com placebo em um estudo,<sup>45</sup> enquanto em outro, paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e sertralina foram mais efetivos<sup>46</sup> do que placebo.

Gabapentina é um agente anticonvulsivante de ação central que reduziu frequência e intensidade dos sintomas em pequenos estudos, comparado com placebo.<sup>47,48</sup> A dose considerada efetiva de gabapentina foi 900 mg ao dia.

A cinarizina é um inibidor dos receptores H1 da histamina (anti-histamínico), com ação vasodilatadora central e periférica, também utilizado no manejo dos sintomas vasomotores. A dose utilizada é 75 mg via oral ao dia.

Alfametildopa é um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico central, usado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Entretanto, também pode ser utilizado para o alívio dos fogachos da pós-menopausa, especialmente em mulheres que também são hipertensas. A dose utilizada é 250 a 500 mg por via oral ao dia.

## ■ Fitoestrógenos

Os Fitoestrógenos (FE), constituintes de plantas com estrutura fenólica similar ao estrógeno, foram cogitados ultimamente como alternativas naturais à TH da menopausa.<sup>95</sup> Os FE mais encontrados nas dietas são as isoflavonas, presentes principalmente em produtos à base de soja.<sup>50</sup> Os FE são SERMs naturais. Suas propriedades estrogênica e antiestrogênica são muito fracas e dependem da concentração dos mesmos, da concentração dos esteroides sexuais endógenos e do órgão-alvo específico envolvido na interação com os receptores de estrógeno.<sup>51</sup> Estudos randomizados controlados mostram que os FE tiveram o mesmo efeito que placebo na síndrome climatérica e no metabolismo ósseo, portanto não podem ser considerados alternativas à TH. Além disso, há poucas informações sobre sua segurança e seus efeitos adversos.<sup>49</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975; 293(23):1164-7.
2. Mack TM, Pike MC, Henderson BE et al. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med.* 1976 Jun 3; 294(23):1262-7.
3. McDonald TW, Annegers JF, O'Fallon WM et al. Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: Case-control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 127(6):572-80.
4. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(13):1131-7.
5. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4):CD001405.
6. Gruber CJ, Tschugguel W, Scheneberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med.* 2002; 346(5): 340-52.
7. Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: The clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2001; 37:151-7.
8. Koike S, Sakai M & Murakami M. Molecular cloning and characterization of rat estrogen receptor cDNA. *Nucleic Acids Res.* 1987; 15:2499-513.
9. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Hnikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceed Natl Acad Sci U.S.A.* 1996; 93:5925-30.



10. Coward P, Lee D, Hull MV, Lehmann JM. 4-Hydroxytamoxifen binds to and deactivates the estrogen-related receptor  $\gamma$ . *Proceed Natl Acad Sci U.S.A.* 2001; 98(15):8880-4.
11. Nilsson S, Gustafsson JA. Estrogen Receptors: Therapies Targeted to Receptor Subtypes. *Clinl Pharmacol & Therap.* 2011; 89(1): 44-55.
12. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2404-11.
13. Vandenput L, Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5:437-43.
14. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2010; 17(2):242-55.
15. Koledova VV, Khalil RA. Sex hormone replacement therapy and modulation of vascular function in cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007; 5:777-89.
16. Clapauch R, Mecnas AS, Maranhão PA, Bouskela E. Endothelial-mediated microcirculatory responses to an acute estradiol test are influenced by time since menopause, cumulative hormone exposure, and vasomotor symptoms. *Menopause.* 2010; 17(4):749-57.
17. Clapauch R, Mecnas AS, Maranhão PA, Bouskela E. Early postmenopausal women with cardiovascular risk factors improve microvascular dysfunction after acute estradiol administration. *Menopause.* 2012 [Epub ahead of print].
18. Montgomery S, Shaw L, Pantelides N et al. Acute effects of oestrogen receptor subtype-specific agonists on vascular contractility. *Brist J Pharmacol.* 2003; 139:1249-53.
19. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric.* 2009; (12 Suppl:1):86-90.
20. Gass ML, Height M, Manson JE et al. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012; 19(3):257-71.
21. Taylor HS, Manson JE. Update in Hormone Therapy Use in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2):255-64.
22. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas.* 2005; 16; 52(1):1-10.
23. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336:1227-31.
24. Hulley S, Grady D, Furberg C et al. (for the HERS Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women, Heart/estrogen-replacement-study (HERS 1) group. *JAMA.* 1998; 280:605-13.
25. Grady D, Herrington D, Bitner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone replacement therapy. Heart estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288:49-57.
26. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288:58-66.
27. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA.* 2002; 288:321-33.
28. Million Women collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the million-women-study. *Lancet.* 2003; 362:419-27.
29. Schindler A, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46S1:S7-16.
30. Goodman e Gilman. As bases farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. David S Loose e George M Stancel. 57:1391-419.
31. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. The Scandinavian Long Cycle Study Group. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1999; 32(3):161-70.
32. Kloosterboer HJ. Tibolone: A steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; 76(1-5):231-8.
33. Genazzani A, Benedek-Jaszmann DM, Andolsek L et al. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas.* 1991;13:243-51.



34. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:6-23.
35. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 228-33.
36. Dimitrakakis C, Keramopoulos D, Vourli G et al. Clinical effects of tibolone in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climacteric.* 2005; 8:342-51.
37. Sismondi P, Kimmig R, Kubista E et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients-data from LIBERATE trial. *Maturitas.* 2011; 70(4):365-72.
38. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast cancer patients with vasomotor symptoms: A double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10:135-46.
39. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res.* 2012; 14(1):R13.
40. Diez-Perez A. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMS). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50/4:720-34
41. Levine JP. Treating Menopausal Symptoms with a Tissue-Selective Estrogen Complex. *Gender Med.* 2011; 8(2):57-68.
42. Archer DF, Sturdle DW, Baber R, DiVilliers TJ, Pines A, Freedman RR, Gompel A, Hickey M, Hunter MS, Lobo RA, Lumsden MA, MacLennan AH, Maki P, Palacios S, Shah D, Villaseca P, Warren M. Menopausal hot flashes and night sweats: Where are we now? *Climacteric.* 2011;14:515-28.
43. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of the climacteric symptoms. *Climacteric.* 2007; (10 Suppl: 2 )115-20.
44. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: A randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:161-6.
45. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H et al. Citalopram and Fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: A prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005; 12:18-22.
46. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Iyengar M et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: An individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2831-7.
47. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flashes: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:41-8.
48. Albertazzi P, Botazzi M, Purdie D W. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause.* 2003; 10:214-17.
49. Clapauch R, Meirelles R, Julião MA, Loureiro C, Giarodoli P, Pinheiro S, Harrigan A, Spritzer PM, Pardini D, Weiss R, Athayde A, Russo LA, Pova LC. Fitoestrogênios: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2002 Dez; 46(6).
50. Liggins J, Bluck LJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA, Daidzein and genistein content of fruits e nuts. *J Nutr Biochem.* 2000; 11:326-31.
51. The role of isoflavones in menopausal health: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2000; 7:215-29.



# Andropausa ou hipogonadismo masculino tardio

29

RICARDO M. R. MEIRELLES

## INTRODUÇÃO

Diferentemente da menopausa, que ocorrerá em todas as mulheres que viverem o suficiente para experimentá-la e tem como marcos a interrupção das menstruações e os fogachos, a andropausa não tem um sinal ou sintoma patognomônico nem uma idade característica e, tampouco, atinge todos os homens. Além disso, enquanto “menopausa” é um termo universalmente aceito, muitos discordam da designação “andropausa”, preferindo outras, como “hipogonadismo masculino tardio”, “distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM)” e, na literatura em língua inglesa, “partial androgen deficiency of the ageing male (PADAM)”, “androgen deficiency of the ageing male (ADAM)”, “late-onset hypogonadism (LOH)” e “low testosterone syndrome (LTS)”.

## IMPORTANTE

A andropausa ocorre quando a redução progressiva da concentração de testosterona no sangue, observada com o avanço da idade, atinge níveis abaixo dos fisiológicos.

A testosterona circula sob 3 formas: livre, ligada à albumina e ligada à *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). A testosterona livre é o hormônio ativo capaz de se conectar ao receptor de andrógeno, e a ligada à albumina pode ser facilmente liberada, de modo que a soma de ambas é denominada testosterona biodisponível, que pode exercer efeitos androgênicos. A ligação à SHBG, entretanto, é muito mais forte do que à albumina, e esta representa uma forma de reserva de testosterona, sem efeito androgênico. No adulto jovem, a testosterona ligada à SHBG representa cerca de 60% da total, a ligada à albumina, 38%, e a livre, 2%. A partir dos 30 anos de idade, o homem apresenta uma redução anual de cerca de 1% dos níveis sanguíneos de testosterona total e de 2% da testosterona livre e da biodisponível.<sup>1</sup> Essa diminuição progressiva das concentrações sanguíneas de testosterona faz com que, com o passar do tempo, especialmente após os 50 anos, um número cada vez maior de homens apresentem hipogonadismo. Se considerarmos a dosagem de testosterona total, cerca de 50% dos homens com mais de 80 anos apresentam hipogonadismo laboratorial, porém se o critério for o índice de testosterona livre (concentração de testosterona total dividida pela de SHBG), essa porcentagem se eleva para mais de 90%, segundo o Baltimore Longitudinal Study of Aging.<sup>2</sup>



Diversos fatores contribuem para a diminuição dos níveis de testosterona com o envelhecimento. No testículo, há redução do número de células de Leydig, comprometimento da biossíntese de esteroides e do suprimento sanguíneo para as gônadas,<sup>3</sup> além de decréscimo da resposta testicular ao estímulo com gonadotrofina coriônica injetável.<sup>4</sup> Por outro lado, no eixo hipotálamo-hipofisário, observa-se uma resposta diminuída do hormônio luteinizante (LH) ao hormônio estimulador das gonadotrofinas (GnRH),<sup>5</sup> aumento da sensibilidade hipotalâmica ao *feedback* negativo da testosterona, necessitando de menores níveis circulantes para inibir a secreção da gonadotrofina, e perda do ritmo circadiano das gonadotrofinas.<sup>3</sup> Ocorre, portanto, na andropausa, um hipogonadismo misto, primário e secundário e, por isso, não há elevação dos níveis de LH, mesmo diante de concentrações de testosterona abaixo dos limites de referência. O hormônio foliculoestimulante (FSH), entretanto, pode aumentar, por conta da diminuição da produção de inibina.<sup>6</sup>

■ **DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Para que se faça o diagnóstico de andropausa, é necessário não só níveis de testosterona abaixo dos limites normais, mas também a existência de sintomas e/ou sinais de hipogonadismo. A testosterona exerce suas ações, por meio da ligação aos receptores de andrógenos, nos músculos, na medula óssea, no osso, no cérebro e no tecido adiposo. Convertida, pela enzima 5- $\alpha$ -redutase, em di-hidrotestosterona, andrógeno mais potente do que a testosterona, atua na próstata, genitália externa, pele, cabelos e pelos. A testosterona sofre também a ação da enzima aromatase, sendo transformada em estradiol, que, ligando-se ao receptor de estrógeno, age no osso, no cérebro e na mama. As ações da testosterona nos diversos sítios estão resumidas na Tabela 29.1.

**TABELA 29.1**    Ações fisiológicas da testosterona

Sítio	Ação fisiológica
Músculo	Estimula a diferenciação das células-tronco mesenquimais em miócitos e promove aumento da massa muscular
Medula óssea	Estimula a eritropoiese
Ossos (ação androgênica)	Estimula a formação óssea
Ossos (ação estrogênica)	Inibe a reabsorção óssea
Cérebro (ação androgênica)	Estimula os processos cognitivos e o humor
Cérebro (ação androgênica e estrogênica)	Estimula a libido
Tecido adiposo	Inibe a diferenciação das células-tronco mesenquimais em adipócitos, inibe a lipogênese (ação antagônica à do cortisol) e estimula a lipólise (sensibiliza a lipase hormônio sensível às catecolaminas)

*Continua*



Continuação da Tabela 29.1

Próstata	Estimula o crescimento prostático
Genitália externa	Estimula o crescimento do falo na fase intrauterina
Pele	Estimula a produção de sebo pelas glândulas sebáceas
Cabelos e pelos	Estimula o crescimento dos pelos corporais e favorece a queda de cabelos em pessoas geneticamente suscetíveis à calvície
Mama (ação estrogênica)	Estimula a proliferação celular

Os sintomas sexuais de diminuição de libido e disfunção erétil são os mais associados à redução dos níveis de testosterona<sup>7</sup> e melhoram com a reposição hormonal, quando a concentração do andrógeno se normaliza. Além desses, entretanto, outros sintomas e sinais devem ser pesquisados, como falta de iniciativa, depressão, dificuldade de concentração, fadiga crônica, perda de energia, anemia, acúmulo de gordura abdominal, síndrome metabólica, diminuição da força muscular, perda de altura, fraturas, redução dos pelos axilares e corporais e crescimento da barba mais lento. No exame físico, é preciso avaliar, especialmente, o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal, a massa muscular, os pelos corporais, a coloração das mucosas e as características dos testículos.

O exame laboratorial mais importante para estabelecer o diagnóstico de andropausa é a dosagem da testosterona total, pela manhã. Níveis abaixo dos limites inferiores da normalidade confirmam o diagnóstico de hipogonadismo, mas é necessário repetir o exame em outra data, para confirmação, porque diversos fatores, inclusive psicológicos e sociais, podem interferir na produção de andrógenos.<sup>8</sup> A dosagem deve ser realizada pela manhã, até as 11 horas, porque a secreção de testosterona segue um padrão circadiano, com níveis matinais mais elevados. Com o envelhecimento, perde-se esse padrão de secreção.<sup>9</sup> Os níveis de testosterona podem sofrer influência de doenças e medicações, como opiáceos e glicocorticoides. Variações da concentração de SHBG também interferem na dosagem de testosterona total.

Diminuem os níveis de SHBG a obesidade, a síndrome nefrótica, o hipotireoidismo, a acromegalia, o diabetes melito (DM) e o uso de glicocorticoides, progestogênicos e andrógenos. Aumentam a concentração de SHBG o envelhecimento, a cirrose hepática e as hepatites, o hipertireoidismo, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e o uso de estrógenos e anticonvulsivantes.<sup>10</sup>

Além da dosagem de testosterona, deve ser solicitada a dosagem da SHBG e da albumina, para cálculo da testosterona livre. A dosagem laboratorial de testosterona livre só é confiável quando realizada por diálise de equilíbrio, que é um método trabalhoso, caro e não automatizável,<sup>11</sup> motivo pelo qual não é utilizado em laboratórios de análises clínicas convencionais. Em vez disso, prefere-se calculá-la, utilizando a dosagem de SHBG e de albumina. Diversas fórmulas foram desenvolvidas com essa finalidade e, embora geralmente tendam a superestimar o valor da testosterona livre, quando comparada com o padrão-ouro de diálise de equilíbrio, podem ser utilizadas na prática clínica.<sup>11</sup> Uma dessas fórmulas encontra-se automatizada



e disponível na página da International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM): <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

A ISSAM recomenda que se calcule a testosterona livre em pacientes cujas concentrações sanguíneas de testosterona total se situem entre 230 e 345 ng/dL. Resultados de testosterona livre calculada acima de 7,2 ng/dL excluíam o diagnóstico de hipogonadismo.<sup>12</sup> Como há variações entre os índices de referência de diferentes laboratórios, os valores de corte devem ser adaptados, de acordo com os limites informados pelo laboratório. Alguns autores recomendam a dosagem da testosterona salivar, que seria um marcador confiável da biodisponibilidade de testosterona e útil para o diagnóstico do hipogonadismo.<sup>13</sup> Embora reflita a fração livre da testosterona no sangue, capaz de penetrar passivamente na glândula salivar para ser excretada na saliva, não é utilizada na prática clínica.

É importante dosar tanto a prolactina, cujo aumento pode causar hipogonadismo, quanto as gonadotrofinas. Normalmente, não há elevação do LH no hipogonadismo masculino tardio, apesar dos níveis baixos de testosterona, por conta do aumento da sensibilidade hipotalâmica ao andrógeno, que, mesmo em concentrações baixas, é capaz de exercer o *feedback* negativo. O FSH pode estar um pouco elevado por conta da menor produção de inibina pelos testículos. Níveis subnormais de gonadotrofinas devem fazer pensar de hipogonadismo secundário a um tumor hipofisário, que deverá ser investigado. Por outro lado, níveis elevados de LH e FSH sugerem lesão testicular primária.

O diagnóstico diferencial do hipogonadismo masculino tardio inclui o hipotireoidismo, cujos sintomas são semelhantes, a depressão, que, quando associada a níveis baixos de testosterona, se beneficia da terapia androgênica, e o hipopituitarismo. É preciso lembrar também a possibilidade de iatrogenia, uma vez que não é raro o homem acima de 50 anos utilizar medicamentos anti-hipertensivos, ansiolíticos, antidepressivos e bloqueadores de receptores H<sub>2</sub>, que podem causar disfunção erétil e diminuição de libido.

## ■ ANDROPAUSA ASSOCIADA A OUTRAS DOENÇAS

É de particular importância a investigação de hipogonadismo nos portadores de diabetes tipo 2 (DM2), uma vez que sua prevalência é maior nesses pacientes.<sup>14</sup> Além disso, o tratamento do hipogonadismo, nesses casos, contribui para diminuição da circunferência abdominal, melhora da resistência insulínica, do controle glicêmico e da hipercolesterolemia.<sup>15</sup> Um estudo realizado em 578 homens com DM2 comparou a taxa de mortalidade, em 5,8 anos, entre um grupo com níveis sanguíneos de testosterona normais, outro com níveis de testosterona baixos e um terceiro com níveis de testosterona inicialmente baixos que foram tratados com o hormônio. Foi observada maior mortalidade nos pacientes hipogonádicos sem terapia androgênica com relação aos outros 2 grupos, cuja taxa de mortalidade foi semelhante entre si.<sup>16</sup>

Metanálise de 20 artigos publicados mostrou níveis médios de testosterona menores nos pacientes com DM, quando comparados aos sem DM.<sup>17</sup> Outra metanálise, de 13 trabalhos, mostrou maior prevalência de síndrome metabólica em homens com níveis de testosterona no tercil mais baixo, quando comparados àqueles com o



hormônio no tercil mais alto.<sup>18</sup> A composição corporal tende a se modificar com o uso de testosterona, aumentando a massa magra e diminuindo a gordura corporal, com melhora do quadro metabólico.

O estudo Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) demonstrou que, quanto maior a massa muscular, menor a resistência insulínica e também a hemoglobina glicada, sendo que, para 10% de aumento de massa muscular, há uma redução de 23% na prevalência de intolerância à glicose.<sup>19</sup>

Se, por um lado, a diminuição dos níveis sanguíneos de testosterona favorece o acúmulo de massa gorda, o aumento do tecido adiposo se acompanha de maior quantidade da enzima aromatase, que converte testosterona em estradiol, acentuando, assim, a deficiência androgênica. O tratamento da obesidade, quando associada ao hipogonadismo, se beneficia da reposição de testosterona, observando-se que, com a redução do peso, há uma tendência à normalização dos níveis endógenos de testosterona, tornando-se dispensável a sua administração terapêutica.<sup>20</sup>

Em pacientes hipogonádicos idosos, o risco de mortalidade aumenta, progressivamente, quanto mais baixos forem os níveis sanguíneos de testosterona, especialmente no que se refere às doenças cardiovasculares e respiratórias.<sup>21</sup> A relação entre níveis de testosterona baixos e doenças cardiovasculares foi objeto de diversos artigos publicados na literatura médica. Pacientes com doença arterial coronariana têm níveis mais baixos de testosterona do que controles saudáveis<sup>22</sup> e o tratamento com testosterona de pacientes hipogonádicos com angina melhora o limiar isquêmico e a qualidade de vida.<sup>23</sup> Observou-se, ainda, que o hipogonadismo induzido para tratar câncer de próstata aumenta a mortalidade, por todas as causas, em homens com história de doença coronariana prévia, com insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.<sup>24</sup> É possível que a ação da testosterona sobre as citocinas, diminuindo as inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e interleucina-1- $\beta$ ) e aumentando os níveis da anti-inflamatória interleucina-10, contribua para evitar as doenças cardiovasculares ou melhorar as preexistentes.<sup>25</sup>

Outros fatores podem contribuir para a relação entre baixos níveis de testosterona e doença cardiovascular, como a leptina, que além de ser um marcador de massa adiposa, tem ação inflamatória e contribui para a disfunção endotelial.<sup>26</sup> Nos hipogonádicos, os níveis de leptina são mais elevados do que em não hipogonádicos com o mesmo IMC, e a reposição de testosterona normaliza esses níveis.<sup>27</sup>

A testosterona age sobre os osteoblastos, estimulando a formação óssea e, convertida a estradiol, inibe a ação dos osteoclastos na reabsorção, resultando em aumento da massa óssea e melhora da osteopenia ou osteoporose, quando presentes.<sup>28</sup>

Os níveis de testosterona se correlacionam com o humor, havendo evidências de que níveis baixos se associam a depressão, nervosismo, irritabilidade e ansiedade e que a terapia hormonal reverte esses sintomas.<sup>29</sup>

## SELEÇÃO DO PACIENTE, CONTRAINDICAÇÕES RELATIVAS E ABSOLUTAS

Diversos questionários foram sugeridos com o objetivo de triagem de pacientes que deveriam ser submetidos à pesquisa de hipogonadismo, como o ADAM, da St. Louis University,<sup>30</sup> o Aging Male Survey (AMS)<sup>31</sup> e o Massachusetts Male Aging Study (MMAS).<sup>32</sup> Uma comparação entre os 3 questionários mostrou que os ADAM e AMS podem ser úteis



no rastreamento do hipogonadismo, embora sejam ambos inespecíficos.<sup>7</sup> O questionário ADAM é composto por 10 perguntas, 2 delas relacionadas à diminuição de libido e à disfunção erétil. Resposta positiva a qualquer uma dessas é considerada indicação para investigar deficiência de testosterona, assim como resposta afirmativa a quaisquer 3 das outras 8 perguntas, que se relacionam a falta de energia, diminuição da força muscular, redução da estatura, falta de entusiasmo pela vida, mau humor, diminuição da capacidade para atividades esportivas, sonolência após refeições e piora do desempenho profissional.<sup>30</sup>

Trabalho realizado no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), no Rio de Janeiro, e apresentado no 7<sup>th</sup> Men's Health World Congress, mostrou que o questionário ADAM não é útil para estabelecer suspeita de hipogonadismo em pacientes com DM, pois, embora com sensibilidade de 85%, a especificidade foi de apenas 2% em 60 pacientes estudados.<sup>33</sup> Nesses casos, deve ser valorizada a dosagem de testosterona, tendo em vista a maior prevalência de hipogonadismo nos pacientes com DM.

É indispensável, antes do início do tratamento, a avaliação prostática, com dosagem do antígeno prostático específico (PSA) e ultrassonografia da próstata, pois, embora não haja evidências de que a testosterona possa causar câncer de próstata,<sup>34</sup> sua existência contraindica a terapia androgênica. Devem ser encaminhados para avaliação urológica pacientes com PSA maior que 4 ng/mL ou, quando há história familiar de câncer de próstata em pai ou irmãos, com PSA maior que 3 ng/mL.<sup>10</sup> Também deve ser solicitado hemograma, para afastar o diagnóstico de eritrocitose, que constitui contraindicação relativa ao uso terapêutico de testosterona.

As contraindicações absolutas para o tratamento com testosterona são: o câncer de próstata, o tumor maligno, mais frequente no homem, e o câncer de mama masculino, que embora raro (menos de 1% dos casos de câncer), tem taxa de letalidade semelhante à do câncer de mama feminino.<sup>35</sup> Apneia do sono, hematócrito acima de 50%, insuficiência cardíaca congestiva descompensada, enxaqueca e epilepsia constituem contraindicações relativas e devem ser tratadas antes de se iniciar o tratamento com testosterona.

## ■ ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Existem diversas apresentações farmacêuticas de testosterona: implante (a mais antiga, comercializada desde 1940), injetável de média duração, oral, adesivos transdérmicos, gel, sistema transmucosa e injetável de longa duração.<sup>36</sup> Os implantes, os adesivos transdérmicos e o sistema transmucosa não são comercializados no Brasil.

Os implantes são apresentados em unidades de 75 mg, sendo recomendada a aplicação de 3 a 6 unidades, na gordura subcutânea do abdome, das coxas ou das nádegas, a cada 3 ou 6 meses. Dependem de um procedimento cirúrgico, sob anestesia, para aplicação e têm como efeitos adversos a possibilidade de expulsão do produto, fibrose e infecção.

A forma oral, representada pela metiltestosterona, tem como efeito adverso grave a hepatotoxicidade, podendo causar peliose hepática e hepatoma, e não é mais



utilizada. Outra formulação oral do hormônio é o undecanoato de testosterona, em cápsulas de 40 mg. A dose diária é de 120 mg a 160 mg/dia, em 2 ou 3 tomadas. Sua utilidade é limitada, tendo em vista sua biodisponibilidade irregular, níveis séricos flutuantes de testosterona e meia vida curta, exigindo mais de uma administração diária.<sup>36</sup>

Os adesivos transdérmicos liberam 2 mg, 2,5 mg, 4 mg, ou 5 mg de testosterona, por dia, na circulação e mantêm os níveis sanguíneos relativamente estáveis ao longo das 24 horas. Podem ser aplicados 5 mg ou 10 mg diários, para fornecer a quantidade necessária de hormônio. Como efeito adverso mais importante, registra-se a irritação cutânea. O sistema transmucosa existe na apresentação de 30 mg e é aplicado, 2 vezes por dia, na mucosa da gengiva superior, onde adere e fornece níveis estáveis de testosterona por 12 horas.

As apresentações injetáveis de média duração são constituídas por 200 mg de cipionato de testosterona ou 250 mg de uma combinação de decanoato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e propionato de testosterona. As injeções devem ser aplicadas por via intramuscular, com intervalos de 2 a 3 semanas. Os níveis sanguíneos de testosterona obtidos com essas preparações não são estáveis ao longo do intervalo, entre as aplicações, podendo levar a variações do humor, da libido e da energia em alguns pacientes. O baixo custo as torna acessíveis à grande maioria dos pacientes.

Os géis são apresentados na concentração de 1% (10 mg/g de produto), como sachês de 2,5 g e 5,0 g, que fornecem, respectivamente, 25 mg e 50 mg de testosterona. A dose habitual é de 5 g por dia, aplicada preferivelmente pela manhã, devendo ser ajustada individualmente, sem ultrapassar 10 g/dia. Deve-se deixar secar por 3 a 5 minutos. O uso do gel no abdome resulta em biodisponibilidade 30% a 40% menor do que nas coxas ou nos braços.<sup>37</sup> Eles podem causar irritação cutânea, porém menos frequente que no caso dos adesivos. Os géis podem ser transferidos para outra pessoa, por contato direto com a área de aplicação, e causar aumento dos níveis de testosterona e androgenização em mulheres e crianças. Os pacientes devem ser alertados para não permitirem esse contato, lavando as mãos com água e sabão após manipular o gel, cobrindo a área da aplicação com roupas e lavando a região em que foi usado o gel nas ocasiões em que for ocorrer o contato direto. O ideal é que se mantenha um intervalo de 6 horas entre a aplicação do gel e o banho, embora a maior parte do produto seja absorvida em uma hora.

A apresentação injetável de longa duração utiliza o undecilato de testosterona em veículo de óleo de rícino, na concentração de 250 mg/mL, em ampolas de 4 mL. As injeções devem ser feitas por via intramuscular profunda, preferivelmente na região glútea. O intervalo entre a 1ª e a 2ª injeção deve ser de 6 semanas e, a partir daí, geralmente de 12 semanas. Recomenda-se a dosagem da testosterona sanguínea após 8 semanas da 2ª aplicação, para estabelecer a periodicidade ideal para cada paciente. Se os níveis de testosterona estiverem acima da média dos valores de referência, repete-se a dosagem 1 mês após. Uma nova aplicação será indicada quando os níveis de testosterona se situarem abaixo dessa média, podendo o intervalo entre as aplicações se estender a 14 semanas ou mais. Quanto maior a idade, maior o período entre uma aplicação e outra; e quanto maior o IMC, menor o intervalo.<sup>38</sup>



TABELA 29.2 Opções terapêuticas para administração de testosterona

Via de administração	Composição	Posologia	Observações
Implante*	Unidades de 75 mg	Implantar 3 a 6 unidades no tecido subcutâneo do abdome, das coxas ou das nádegas, a cada 3 a 6 meses	Dependem de procedimento cirúrgico para a aplicação. Efeitos adversos: expulsão do implante, fibrose ou infecção
Oral	Cápsulas com 40 mg de undecanoato de testosterona	Administrar 1 cápsula VO 3 vezes/dia ou 2 cápsulas 2 vezes/dia	Biodisponibilidade irregular, vida média curta, exige várias tomadas diárias
Injetáveis de média duração	Ampolas com 200 mg de cipionato de testosterona ou 250 mg de uma combinação de decanoato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isocaproato de testosterona e propionato de testosterona	Aplicar 1 injeção IM profunda a cada 2 ou 3 semanas	Variação dos níveis de testosterona, com possibilidade de elevações suprafisiológicas na 1ª semana e subfisiológicas na 3ª
Sistemas transdérmicos*	Adesivos de 2 mg, 2,5 mg, 4 mg ou 5 mg	Aplicar até 2 adesivos de 5 mg, simultaneamente, pela manhã Substituição diária	Possibilidade de irritação cutânea no local da aplicação
Sistema transmucosa*	Adesivos de 30 mg	Aplicar 1 adesivo na gengiva superior, substituindo de 12 em 12 horas	Vida média curta, exigindo a troca 2 vezes/dia
Gel	Sachês com 2,5 g ou 5 g de gel com testosterona a 1%, em veículo alcoólico, fornecendo 25 mg ou 50 mg do hormônio, respectivamente	Aplicar o conteúdo de 1 ou 2 sachês na pele dos ombros ou do abdome, diariamente, pela manhã. Aguardar secar por 3 a 5 minutos antes de cobrir a área com roupa. Dose máxima diária de 10 g de gel. Lavar as mãos após a aplicação	Cuidado com a possibilidade de transferência do gel por contato com a pele de outras pessoas, especialmente mulheres e crianças. Pode causar irritação cutânea no local de aplicação

Continua



Continuação da Tabela 29.2

Injetável de longa duração	Ampolas com 4 mL de solução com concentração de testosterona de 250 mg/mL, em óleo de rícino	Aplicar 1 ampola IM profunda (região glútea). A 2ª injeção deve ser feita 6 semanas após a 1ª, e as seguintes, com intervalo de 10 a 14 semanas, de acordo com as necessidades de cada paciente	Dor no local da injeção
----------------------------	--	---	-------------------------

VO: via oral, IM: intramuscular. \*Não disponível no Brasil.

EFEITOS ADVERSOS E MANEJO

O objetivo da terapia com testosterona é manter os níveis sanguíneos desse hormônio dentro dos limites fisiológicos, proporcionando um eugonadismo ao paciente. Tanto os níveis infra quanto os supra fisiológicos são acompanhados de diminuição da sensibilidade à insulina, dislipidemia e aumento da gordura abdominal visceral, sendo que níveis elevados do hormônio também se associam a aumento da pressão arterial, cardiomegalia, risco de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e morte súbita.<sup>39</sup> As doses dos medicamentos ou, no caso das injeções, sua periodicidade, devem ser adaptadas às necessidades de cada paciente, com base em dosagens periódicas da testosterona no sangue.

Além da dosagem da testosterona, devem ser avaliados o hemograma e o PSA a cada 3 meses no 1º ano de tratamento, a cada 6 meses no 2º ano e depois, pelo menos, 1 vez por ano. Se for observado aumento do hematócrito acima de 54%, a terapia deve ser interrompida e pesquisada hipóxia e apneia do sono. Em alguns casos, podem ser necessários o acompanhamento por hematologista e a realização de sangrias periódicas. Normalizado o hemograma, a terapia pode ser reinstituída, com vigilância mais estrita e doses menores do hormônio, uma vez que a elevação do hematócrito é dose-dependente.<sup>29</sup>

É esperado um pequeno aumento na dosagem do PSA durante terapia androgênica. Um aumento maior do que 1,4 ng/mL, no intervalo de um ano, e/ou elevação maior do que 0,4 ng/mL acima do resultado da 1ª dosagem realizada após o início do tratamento indicam a necessidade de encaminhamento ao urologista para avaliação prostática.<sup>10</sup>

CONCLUSÃO

Como a andropausa não tem um sintoma ou sinal característico e não ocorre em todos os homens, é preciso estar atento para seu diagnóstico, especialmente em homens acima dos 50 anos, realizando uma anamnese que inclua perguntas sobre sintomas as-



sociados à diminuição dos níveis de testosterona. Nos homens com DM2, a dosagem da testosterona deve ser solicitada 1 vez por ano, tendo em vista a maior prevalência de hipogonadismo nesses pacientes, a dificuldade da suspeita diagnóstica a partir de questionários de triagem e os benefícios que podem advir da terapia hormonal, não só para os sintomas da andropausa, como também para o controle do DM.

## IMPORTANTE

A terapia androgênica deve ter como objetivo a manutenção estável de níveis sanguíneos fisiológicos de testosterona, devendo ser individualizada, de acordo com as necessidades de cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tariq SH, Haren MT, Kim MJ et al. Andropause: Is the emperor wearing any clothes? *Rev Endocr Metab Disord*. 2005; 6(2): 77-84.
2. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 724-31.
3. Schleich F, Legros JJ. Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151(4): 415-24.
4. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 51(1): 35-40. [Epub 1980/07/01]
5. Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD et al. Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(4): 963-9. [Epub 1990/10/01]
6. Tenover JS, Bremner WJ. Circadian rhythm of serum immunoreactive inhibin in young and elderly men. *J Gerontol*. 1991; 46(5): M181-4. [Epub 1991/09/01]
7. Morley JE, Perry 3rd HM, Kevorkian RT et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 2006; 53(4): 424-9.
8. Bernhardt PC, Dabbs Jr JM, Fielden JA et al. Testosterone changes during vicarious experiences of winning and losing among fans at sporting events. *Physiol Behav*. 1998; 65(1): 59-62.
9. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56(6): 1278-81. [Epub 1983/06/01]
10. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6): 2536-59. [Epub 2010/06/09]
11. Ly LP, Sartorius G, Hull L et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol*. 2010; 73(3): 382-8. [Epub 2010/03/30]
12. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl*. 2006; 27(2): 135-7.
13. Arregger AL, Contreras LN, Tumilasci OR et al. Salivary testosterone: A reliable approach to the diagnosis of male hypogonadism. *Clin Endocrinol*. 2007; 67(5): 656-62.
14. Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(3): 247-56. [Epub 2010/04/27]
15. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypo-



- gonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6): 899-906.
16. Muraleedharan V, Marsh H, Jones H. Low testosterone predicts increased mortality and testosterone replacement therapy improves survival in men with type 2 diabetes. Society for Endocrinology BES 2011; Birmingham, UK, 11 April 2011 – 14 April 2011: Endocrine Abstracts; 2011. p. P163.
17. Ding EL, Song Y, Malik VS et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295(11): 1288-99. [Epub 2006/03/16]
18. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(1): 189-207.
19. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. [Epub 2011/07/23]
20. Tishova Y, Kalinchenko SY. Breaking the vicious circle of obesity: The metabolic syndrome and low testosterone by administration of testosterone to a young man with morbid obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(8): 1047-51. [Epub 2010/02/04]
21. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(1): 68-75.
22. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*. 2007; 19(2): 176-82.
23. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*. 2004; 90(8): 871-6.
24. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA*. 2009; 302(8): 866-73.
25. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7): 3313-8.
26. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(4): 505-28.
27. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(8): 2510-3.
28. Behre HM, Kliesch S, Leifke E et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(8): 2386-90. [Epub 1997/08/01]
29. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging*. 2009; 4(1): 397-412. [Epub 2009/12/08]
30. Morley JE, Charlton E, Patrick P et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000; 49(9): 1239-42.
31. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A et al. A new ‘aging males’ symptoms’ rating scale. *Aging Male*. 1999; 2(2): 105-14.
32. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53(6): 703-11.
33. Meirelles RMR, Puppim BA. ADAM questionnaire is not useful for diabetic patients. *J Mens health*. 2010; 7(3): 349.
34. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: An historical perspective on a modern myth. *Eur Urol*. 2006; 50(5): 935-9.
35. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr 3rd AJ et al. Male breast cancer: Risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep*. 2010; 24(5): 1115-20. [Epub 2010/09/30]
36. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(5): 409-19.
37. Miller J, Britto M, Fitzpatrick S et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of absorbed testosterone after administration of a 1.62% testosterone gel to different application sites in men with hypogonadism. *Endocr Pract*. 2011; 17(4): 574-83. [Epub 2011/04/02]



38. Moisey R, Swinburne J, Orme S. Serum testosterone and bioavailable testosterone correlate with age and body size in hypogonadal men treated with testosterone undecanoate (1000 mg IM - Nebido®). Clin Endocrinol. 2008; 69(4): 642-7.
39. Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008; 108(3-5): 272-80.



## INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE), ou impotência sexual como era chamada antes de 1992, é uma das disfunções sexuais masculinas, provavelmente a mais comum e mais conhecida. A DE é definida como incapacidade de se obter ou manter uma ereção peniana adequada para a penetração vaginal.<sup>1</sup> Embora exista grande variação entre os estudos, provavelmente por usarem metodologias diferentes, a DE pode ser considerada bastante frequente; a prevalência da DE varia de 25 a 30 casos por 1 mil homens por ano nos Estados Unidos e na Europa para aproximadamente 65 por 1 mil no Brasil, notando-se nítido aumento da incidência com o avanço da idade.<sup>2</sup>

O melhor entendimento da fisiologia da resposta sexual masculina e da fisiopatologia da DE levou ao surgimento de tratamentos cada vez mais eficazes e seguros. Por sua vez, o lançamento dos medicamentos que inibem a fosfodiesterase tipo V e facilitam a ereção aumentou a consciência dos médicos e pacientes para um assunto que durante décadas foi tabu.

## ANATOMIA PENIANA E FISILOGIA DA EREÇÃO

A ereção é um fenômeno que depende da integridade de uma série de sistemas. Deve haver integridade do sistema nervoso central (SNC) e periférico, homeostase do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, fluxo arterial adequado e manutenção da estrutura peniana.<sup>3</sup>

O pênis é formado basicamente por 3 cilindros, 2 dorsais, os corpos cavernosos e 1 ventral, o corpo esponjoso que contém a uretra. Todos os cilindros são preenchidos por tecido esponjoso, e os corpos cavernosos são revestidos por uma túnica conjuntiva elástica, a túnica albugínea.<sup>4</sup>

O tecido esponjoso cavernoso é formado pelos sinusoides, cuja parede é formada por músculo liso e é revestido internamente por endotélio.<sup>4</sup> A irrigação arterial peniana é feita a partir da artéria ilíaca interna, via artéria pudenda que se divide em 3 ramos, a artéria dorsal, que irriga os tecidos superficiais, a artéria bulbar, que irriga a parte proximal do corpo cavernoso, e a artéria cavernosa, que corre no centro dos corpos cavernosos e se comunica com os sinusoides pelas artérias helicinais. A drenagem venosa dos corpos cavernosos inicia-se por um plexo venoso localizado na periferia abaixo da túnica albugínea, que recebe o sangue dos sinusoides e drena através de



veias emissárias para a veia dorsal profunda, veias cavernosas e veias crurais. Todo o sistema é comunicado e acaba drenando para o plexo retropúbico e finalmente para a veia ilíaca interna. Já a inervação periférica responsável pelo mecanismo da ereção é mediada pelo sistema nervoso parassimpático (SNP), por meio de suas fibras periféricas originadas em S2, S3 e S4.<sup>4</sup>

O sistema hormonal, principalmente a testosterona tem um papel aparentemente limitado na fisiologia da ereção, estando mais relacionado com a libido no homem adulto.

O estado flácido peniano é mantido por contração do músculo sinusoidal que é mediado pelo sistema simpático; nesta condição, o sangue arterial drena diretamente para os plexos venosos subalbugíneos, não preenchendo os sinusoides. Quando ocorre o estímulo sexual, os nervos e o endotélio cavernoso, por estímulo parassimpático, liberam óxido nítrico e prostaglandina E1 que, por sua vez, levam à produção de GMP-cíclico e AMP-cíclico, respectivamente. Esses neurotransmissores induzem ao relaxamento das células musculares sinusoidais e das artérias helicinais. O relaxamento faz com que o sangue passe a encher os sinusoides e haja grande aumento do fluxo arterial. O enchimento dos corpos cavernosos aumenta o volume peniano (tumescência), quando a túnica albugínea alcança sua máxima distensão, o influxo de sangue aos corpos cavernosos leva a uma distensão maior dos sinusoides que passam a comprimir os plexos venosos localizados abaixo da albugínea, obstruindo a drenagem venosa. A maior entrada de sangue arterial associada à diminuição da drenagem venosa causa elevação na pressão intracavernosa determinando a ereção.<sup>3,4</sup>

Em resumo, o relaxamento da musculatura lisa sinusoidal leva à ereção, e a contração leva à detumescência.

## ■ FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Como a ereção é um fenômeno vascular, desencadeado por estímulo neural, mediado por neurotransmissores e que depende da integridade local do órgão de ação, qualquer alteração primária ou secundária nestes sistemas poderá causar DE.

A ação do sistema nervoso simpático (SNS) sobre a contração da musculatura sinusoidal cavernosa, entre outros fatores, explica a relação entre ansiedade e alterações emocionais e DE.<sup>4</sup> Por essa razão, a causa mais frequente de DE entre pacientes abaixo dos 50 anos é a psicogênica, muito embora os aspectos psicológicos estejam presentes em todas as causas. A influência de aspectos psicológicos é vasta e relaciona-se com ansiedade de desempenho, cansaço, medo, culpa, tensão emocional, falta de conhecimento da sexualidade e depressão. Sempre que exista aumento da ansiedade, corre-se o risco de não se conseguir uma ereção adequada.<sup>4</sup>

Entretanto, existem inúmeras condições orgânicas que podem levar à DE. Para que a ereção ocorra, é primordial a integridade do endotélio do sinusoide, e sabemos que o dano endotelial é o fator comum a quase todas as doenças que causam DE.

A principal causa de DE orgânica é a vascular, incidindo em 40% dos portadores de DE e, se somarmos a esse grupo os portadores de diabetes que também possuem alterações vasculares, além das neurológicas, o número sobe a 70%.<sup>5</sup> As doenças causadoras de alterações endoteliais tem seu efeito sobre os vasos e o endotélio dos sinusoides cavernosos, prejudicando o mecanismo de relaxamento sinusoidal. A DE possui fatores de risco em comum com as doenças cardiovasculares (DCV), como obesidade,



dislipidemias, diabetes, sedentarismo e tabagismo, de tal forma que a DE é reconhecida como manifestação inicial do dano endotelial e sinal de alerta para a instalação de alterações vasculares em outros territórios como coronárias e SNC. A prevalência de DE em pacientes com diagnóstico de insuficiência coronariana e doença cerebral vascular (AVC) é bastante elevada, e o aparecimento da DE antecede o surgimento dos sintomas específicos das DCV.<sup>6</sup> Outras causas de alteração vascular são danos locais às artérias que irrigam o pênis, como traumatismo e cirurgias. A drenagem venosa do corpo cavernoso é um mecanismo importante na fisiologia da ereção. A drenagem excessiva do sangue pelo sistema venoso pode ocorrer por desenvolvimento de canais fistulosos venosos com aumento da capacidade de drenagem, alterações da elasticidade ou fibrose da túnica albugínea, com prejuízo do mecanismo de compressão venosa, diminuição da capacidade de relaxamento dos sinusoides com prejuízo à distensão dos corpos cavernosos e, finalmente, por comunicações adquiridas entre os corpos cavernosos e esponjoso para o tratamento do priapismo.<sup>7</sup> Entretanto, essa situação clínica, chamada de disfunção veno-oclusiva dos corpos cavernosos, é bastante rara.

A DE causada pela diabetes é a segunda causa orgânica em frequência.<sup>8</sup> Portadores de diabetes possuem alterações vasculares e neurológicas. A microangiopatia a neuropatia periférica e deterioração do sinusoide cavernoso estão envolvidas na DE do diabético.<sup>8</sup> Entretanto, a presença da DE está bastante relacionada com o controle inadequado dos níveis de glicemia em longo prazo.<sup>8</sup>

A terceira causa orgânica em frequência é a medicamentosa, com incidência relatada de 15%.<sup>3</sup> São classicamente associados à DE os medicamentos anti-hipertensivos, antidepressivos, tranquilizantes, hipnóticos (fenotiazinas, benzodiazepínicos, barbituratos e meprobamato), antiandrógenos e estrógenos. Entre as drogas de uso recreativo, estão associadas à DE o tabaco, o álcool, a maconha e a cocaína. O mecanismo de ação de cada uma dessas drogas varia e, muitas vezes, não está esclarecido. Anti-hipertensivos vasodilatadores e diuréticos estão associados a alterações da pressão arterial. Anti-hipertensivos simpatorlíticos de ação central (clonidina, metildopa e reserpina) causam inibição central do desejo. Os tranquilizantes, antidepressivos e hipnóticos agem pela inibição de receptores dopaminérgicos e efeitos anticolinérgicos, diminuindo a libido. Os medicamentos para o tratamento do adenocarcinoma avançado da próstata (antiandrógenos e estrógenos) alteram o eixo hormonal e a secreção de testosterona. As drogas recreativas podem diminuir a libido, ter ação deletéria direta sobre o sinusoide cavernoso, ser fator de risco para doença arterial (tabaco) ou levar à DE por lesão e insuficiência de outros órgãos nos casos de uso crônico (insuficiência hepática no alcoolismo) que alteram a produção de testosterona. Além disso, existe a ação sedativa para as drogas que alteram o nível de consciência.<sup>9</sup>

A integridade do SNC e do plexo pélvico é importante para a liberação final dos neurotransmissores no sinusoide cavernoso; dessa forma, traumatismo raquimedular, neuropatias periféricas, doenças degenerativas e sequela de cirurgias, como a prostatectomia radical para o tratamento do câncer de próstata, podem interferir na correta condução do estímulo nervoso.<sup>3</sup>

Em ordem de incidência, as alterações hormonais são menos frequentes.<sup>8</sup> Níveis relativamente baixos de testosterona são suficientes para a manutenção da resposta erétil.<sup>8</sup> Entretanto, modelos animais têm demonstrado que a manutenção dos baixos níveis por tempo prolongado pode levar à apoptose das células musculares dos sinusoides e à consequente fibrose dos corpos cavernosos.<sup>10</sup>



Alterações estruturais do pênis que modificam o eixo da ereção, causadas pela Doença de Peyronie, fibrose dos corpos cavernoso, como sequela de priapismo, ou por lesões traumáticas, podem também causar DE.<sup>3,4</sup>

## DIAGNÓSTICO

### IMPORTANTE

A rotina de diagnóstico das causas de DE sofreu mudanças importantes na última década, principalmente, pela dificuldade em se estabelecer uma causa única ou de certeza em um grande número de doentes.

O paciente com neuropatia autonômica diabética e DE, por exemplo, pode apresentar todos os testes neurológicos normais, o que dificulta a comprovação do diagnóstico. Por outro lado, o surgimento de uma droga oral efetiva e segura facilitou o tratamento, levando o paciente e o médico a partirem diretamente para a terapêutica sem a preocupação da causa da DE.<sup>11</sup>

No passado, a rotina de exames era extensa e, muitas vezes, invasiva. Atualmente, os exames mais invasivos são reservados a casos muito selecionados, como a arteriografia da artéria pudenda nos casos de traumatismo pélvico com suspeita de lesão vascular e perspectiva de revascularização cirúrgica.<sup>11</sup>

A rotina inicia-se com a anamnese dirigida, detalhando a queixa com histórico sexual, antecedentes mórbidos, doenças associadas, hábitos e estilo de vida. O histórico sexual procura separar DE de outras disfunções sexuais que geralmente são confundidas pelo doente, como ejaculação precoce, diminuição de libido ou falta de interesse pela parceira, além de aspectos diretamente relacionados com a etiologia, como presença de ereções noturnas e matinais e relacionamento da queixa da parceira específica ou de determinada prática sexual. A presença de ereções normais matinais ou noturnas durante o sono, durante a masturbação ou com parceiras específicas fala a favor de DE psicogênica. Início do quadro insidioso, ausência de ereções em qualquer situação falam a favor de um quadro orgânico. No auxílio à caracterização da queixa, podemos utilizar questionários específicos que quantificam a intensidade dos sintomas, como o International Index of Erectile Function (IIEF),<sup>12</sup> que podem facilitar o início da conversa sobre aspectos da função sexual, principalmente para o médico não especialista.

Os antecedentes investigam a presença de doenças que atuem como causa ou fator de risco para DE, como diabetes, hipertensão, neuropatias, obesidade, hipercolesterolemia e cirurgias (pélvicas, retroperitoneais, prostatectomia radical, perineais) ou o uso de medicamentos deletérios à função erétil. Nos hábitos e no estilo de vida, pesquisam-se uso de drogas recreacionais, sedentarismo, ritmo de vida profissional e nível de estresse pessoal.<sup>11</sup>

O exame físico também será dirigido ao diagnóstico etiológico contendo uma parte geral e outra específica. No exame físico geral, damos atenção aos sinais de alterações sistêmicas que podem causar ou ser fator de risco para DE, como hipertensão, hepatomegalia (insuficiência cardíaca ou hepática), distribuição de pelos, caracteres sexuais secundários, ginecomastia e estado geral. O exame físico específico é voltado aos sistemas nervoso, vascular e aos genitais. São testados reflexos, sensibilidade, reflexos



motores e palpação dos pulsos vasculares. O exame do pênis e dos testículos procura por deformidades penianas, placa de fibrose nos corpos cavernosos e verifica presença, posição e tamanho dos testículos.<sup>11</sup>

Além da anamnese e do exame físico, são realizadas dosagens laboratoriais seguindo os mesmos objetivos de diagnóstico de doenças ou fatores de risco para DE, não esquecendo que a DE pode ser o primeiro sinal de diabetes e doenças vasculares. Nesse sentido, são recomendadas as dosagens de glicemia de jejum, colesterol, triglicérides e antígeno prostático específico (PSA), para pacientes acima de 50 anos. Havendo queixas relacionadas com diminuição de desejo sexual, indisposição à atividade física ou presença de ginecomastia, estendemos os exames dosando níveis de testosterona e prolactina. Outras dosagens são de exceção, justificadas frente a sinais de hipo ou hipertireoidismo.<sup>8</sup>

O fator psicológico sempre está presente em portadores de DE, uma vez que a manutenção da função erétil e a capacidade de manter uma vida sexual saudável interfere diretamente na qualidade de vida e na autoestima. A avaliação psicológica é uma etapa na investigação da etiologia e também auxilia o tratamento, independentemente da modalidade proposta. A avaliação inicial pode ser feita pelo próprio urologista que tenha vivência no assunto durante a primeira consulta.<sup>11</sup>

Prosseguir a rotina de exames vai depender das expectativas do paciente em relação ao diagnóstico etiológico e ao desejo por um tratamento curativo. São exames complementares, fora da rotina usual, o teste da ereção farmacoinduzida, a medida da rigidez peniana noturna, a ultrassonografia Doppler e a arteriografia. O teste da ereção farmacoinduzida é realizado por meio da injeção de uma substância vasoativa (prostaglandina E1 isolada ou em associação com papaverina e fentolamina), que causa vasodilatação no corpo cavernoso, e a ocorrência de ereção atesta a integridade dos sistemas arteriais e venosos do pênis. Porém, o contrário não é verdadeiro, uma vez que a ansiedade desencadeada pela injeção pode dificultar a ocorrência de ereção, mesmo em pacientes normais. O teste de tumescência peniana noturna (TPN) é realizado por um aparelho que documenta e mensura as ereções noturnas fisiológicas que acontecem durante a fase REM do sono;<sup>11</sup> a presença destas confirma a integridade da função erétil, direcionando para o diagnóstico de DE psicogênica. A ultrassonografia Doppler, feita também com a injeção de drogas vasoativas dentro dos corpos cavernosos, avalia a integridade das artérias cavernosas por meio das medidas de diâmetro em repouso e durante o estímulo e também da velocidade de pico sistólico.<sup>11</sup> Vale a ressalva de que não há como controlar se a injeção intracavernosa foi efetiva ou se houve bloqueio de sua ação pelo sistema simpático, o que faz com que o valor deste exame possa ser questionado, principalmente quando aponta lesões vasculares. O ideal é que os exames sejam feitos em ambiente de estímulo erótico, por exemplo, o paciente assistir a um vídeo de conteúdo erótico e, assim, alcançar o máximo estímulo.<sup>11</sup>

## ■ TRATAMENTO

A descoberta de um medicamento efetivo, seguro, administrado por via oral e que tem resposta nas mais diversas etiologias mudou a rotina de tratamento, passando a ser a primeira opção de médicos e doentes.<sup>13</sup> Até o surgimento da sildenafil, em 1998, a DE era tratada apenas com psicoterapia nos casos psicológicos e com colocação de prótese e, mais recentemente, com injeção intracavernosa de drogas nos casos orgânicos.



A medicação oral disponível hoje é baseada em drogas inibidoras da enzima fosfodiesterase tipo V, que regula a quantidade de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) nos corpos cavernosos. O GMPc é produto da transformação da guanosina trifosfato por uma enzima, a guanilato ciclase que é estimulada pela liberação do óxido nítrico e que determina o relaxamento dos sinusoides cavernosos. A inibição da fosfodiesterase tipo V acarreta aumento no tempo de ação relaxadora por haver acúmulo de GMPc no sinusoide cavernoso.<sup>13</sup>

No mercado brasileiro, existem 4 drogas inibidoras da fosfodiesterase tipo V: sildenafil, tadalafila, vardenafila e lodenafila, pela ordem de lançamento. A sildenafil existe nas dosagens de 25 mg, 50 mg e 100 mg e é de uso sob demanda, devendo o paciente tomá-la pelo menos 1 h antes da relação sexual, de preferência sem ingerir bebidas alcoólicas pelo risco de retardar o início da ação. Sua meia-vida é de 4 h a 6 h, propiciando um tempo de ação de até 10 h. A maioria dos pacientes tem bom resultado com a dose de 50 mg. A vardenafila tem um perfil farmacocinético semelhante ao da sildenafil e existe nas dosagens de 5 mg, 10 mg e 20 mg. A dose de 10 mg existe na forma orodispersível, podendo ser colocada sob a língua 1 h antes da atividade sexual. A tadalafila tem meia-vida mais prolongada, de 17 h, o que permite ação por até 36 h. Pode ser usada na dose de 20 mg para uso sob demanda, antes da relação sexual, ou na dose de 5 mg, para uso diário. A lodenafila existe na dose de 80 mg e deve ser tomada também, no mínimo, 1 h antes da relação sexual e tem meia-vida de 4 h a 6 h. Os eventos adversos são semelhantes nos 4 compostos: cefaleia, rubor facial, congestão nasal e mialgia, sendo geralmente de intensidade leve. Este grupo de drogas tem-se mostrado bastante seguro, e sua grande contraindicação é nos pacientes que estão em uso de nitratos, pelo risco de hipotensão grave. A escolha do medicamento depende de vários fatores, como custo, experiência do médico e perfil da atividade sexual do paciente. Aparentemente a eficácia da sildenafil, da vardenafila e da tadalafila se equivalem e não existem estudos comparativos com a lodenafila. O uso sob demanda se adequa bem aos pacientes que têm vida sexual menos ativa, e o uso da tadalafila sob demanda ou diário, aos pacientes que têm ritmo sexual mais intenso e menos previsível.<sup>14,15</sup>

A opção inicial de tratamento nos casos de DE psicogênica é feito pela psicoterapia isolada ou em combinação com os inibidores da fosfodiesterase tipo V. Muitos pacientes preferem, nestes casos, apenas o uso da terapia oral. Quando se identifica o uso de medicamentos deletérios para função erétil, está indicada a sua suspensão. Muitas vezes, são medicamentos que não podem ser substituídos ou suspensos e, nessas circunstâncias, a associação com a terapia oral pode ter sucesso. Cabe aqui também a reposição hormonal nos casos necessários.<sup>8</sup> O controle de doenças associadas também contribui para o resultado do tratamento. Pacientes diabéticos respondem melhor aos inibidores da fosfodiesterase quando estão compensados, da mesma forma pacientes com hipogonadismo.<sup>13</sup>

Nos casos orgânicos, a primeira opção é sempre pela terapia oral por sua facilidade de uso e segurança. A ausência de resposta à primeira linha de tratamento indica a necessidade de mudança para as opções representadas pela injeção de drogas intracavernosas ou o mecanismo de vácuo. Nessa situação, a droga mais utilizada é a prostaglandina E1, que pode ser injetada no corpo cavernoso ou na uretra. A injeção de droga intracavernosa já é utilizada há vários anos com eficácia de 70%, e seu maior risco é o desenvolvimento de priapismo ou o surgimento de



fibrose na albugínea pelas injeções repetidas. O mecanismo de vácuo força a entrada de sangue no pênis que, posteriormente, é garroteado na base. É uma opção que não traz efeitos sistêmicos, não tem contraindicações e é a alternativa mais econômica em longo prazo, porém pode provocar hematomas e petéquias locais e reter a ejaculação, além de necessitar de uma curva de aprendizagem, o que, em nosso meio, nunca foi muito aceito pelos pacientes, ao contrário da injeção, que é bastante utilizada.<sup>13</sup>

Na falha de todas as modalidades anteriores, resta o tratamento cirúrgico. Existem 2 formas de cirurgia para tratamento da DE, a colocação de prótese peniana e as cirurgias de revascularização. A última modalidade tem indicação restrita aos pacientes jovens, com trauma perineal e lesão arterial documentada.<sup>3</sup> A mais antiga forma de tratamento da DE é a colocação de próteses, que inicialmente eram hastes de fios de prata trançados recobertos por silicone (semiflexíveis ou maleáveis) e, implantados no interior dos corpos cavernosos, conferiam rigidez suficiente para a penetração. Atualmente existem, além das semiflexíveis, as próteses infláveis que têm a vantagem de poderem ser esvaziadas quando não for necessário seu uso. Independentemente do tipo da prótese colocada, seu índice de sucesso é alto, acima de 80%. As complicações pós-operatórias mais frequentes são a infecção (8%) e a erosão (5%), mais incidentes nos diabéticos e em pacientes com trauma pélvico com lesão uretral. Outra forma de evolução insatisfatória é a falha de mecanismo, que leva à revisão e à troca das próteses em até 10% dos operados.<sup>13,16</sup>

## POR QUE O NÃO ESPECIALISTA DEVE SE INTERESSAR PELA FUNÇÃO SEXUAL DO SEU PACIENTE?

A DE é uma entidade clínica classicamente tratada pelos urologistas. Entretanto, como já vimos, a DE é uma situação clínica muito prevalente, e muitos pacientes têm dificuldade em procurar ajuda médica para tratar sua disfunção sexual. Um grande número de homens tem vergonha de fazer este tipo de queixa, outros acham que o médico não vai compreender.<sup>17</sup> No Brasil, o paciente demora, em média, 4 anos entre começar a apresentar alterações de sua função erétil e procurar ajuda profissional.<sup>18</sup>

Porém, os mesmos pacientes vão ao médico por outros fatores, e é uma oportunidade para se fazer o diagnóstico de um problema que afeta sobremaneira a qualidade de vida do homem e de suas parceiras. Entretanto, a falta de preocupação dos médicos com a saúde sexual dos seus pacientes é uma situação que se repete em muitos consultórios e hospitais no mundo inteiro.

Em 2002, De Berardes *et al.*<sup>19</sup> publicaram uma enquete que mostrava que 63% dos pacientes diabéticos italianos nunca haviam sido questionados por seus médicos a respeito de sua função sexual, mas a maioria havia sido perguntada sobre a condição dos seus pés.

Porém, há boas razões para todos os médicos se interessarem pela possível disfunção erétil do seu paciente. A DE pode ser um sinal de outras doenças, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e doença coronariana, e pode dificultar a aderência do paciente a um tratamento de outra patologia mais grave.<sup>6</sup> Dificilmente um paciente com DE irá tomar um anti-hipertensivo ao ler na bula do medicamento que este pode piorar sua função sexual.



Além disso, a DE tem os mesmos fatores de riscos que as DCV e pode sinalizar a presença de uma delas. Kloner<sup>6</sup> mostrou que a DE é um significativo marcador precoce da presença de uma doença coronariana silenciosa. Segundo o autor, quando o paciente apresenta algum problema erétil, este deve ser questionado sobre os fatores de risco cardiovasculares e, quando estes estão presentes, deve ser investigada a presença de DCV.

A função sexual deve constar da história clínica do paciente. Da mesma forma que se pergunta sobre todas as outras funções (toma algum medicamento? Já foi operado alguma vez? O senhor urina bem? Como está o seu hábito intestinal? etc.). O paciente deve compreender que é um assunto sério e que o médico está disposto a encarar a questão dessa maneira. As questões abertas permitem obter mais informações, pois abrem a possibilidade para o paciente se expor:

- “Como está sua ereção ultimamente?”
- “Conte-me como vai o seu desempenho sexual.”
- “Alguma queixa do ponto de vista sexual?”

### IMPORTANTE

Quando o paciente apresenta algum problema, é importante informar que a DE é uma condição médica bastante comum e que existem várias modalidades de tratamento.

É fundamental não fazer piadas e nunca julgar o comportamento sexual do paciente. Esta é uma área bastante sensível, e o paciente tem que sentir-se à vontade. O médico deve mostrar que entende a dificuldade do paciente.

Muitos profissionais podem sentir-se desconfortáveis por motivos pessoais para tratar de questões sexuais. Não se pode esquecer de que os pacientes podem ter crenças e até opções sexuais diferentes das do médico e, ainda assim, o profissional deve levantar o problema e encaminhar o caso para um especialista.

Existem questionários sobre disfunção erétil que podem ser preenchidos pelo próprio paciente. Um destes é o IIEF-5, um questionário abreviado do International Index of Erectile Function (IIEF) para avaliar função erétil desenvolvido por Rosen RC *et al.* (Tabela 30.1).<sup>20</sup> O IIEF-5 tem pontuação máxima de 25. Valores a partir de 22 são considerados normais, sem DE; entre 17 e 21, DE leve; de 12 a 16, DE leve a moderada; 8 a 11, moderada; e de 5 a 7, severa. Usando um *cut-off* de < 22 pontos, demonstrou sensibilidade de 98% e especificidade de 88% para detecção da presença e severidade de disfunção erétil.<sup>20</sup> Foi validado no Brasil por Rhoden *et al.*<sup>21</sup> Em muitos lugares, é comum esses questionários serem deixados na sala de espera ou entregues pela secretária antes da consulta.

Os pacientes queixam-se pouco ou raramente, mesmo aqueles que apresentam fatores de risco para DE. Cabe ao médico fazer a triagem, seja para melhorar a qualidade de vida dos seus pacientes, seja para identificar as doenças associadas.



TABELA 30.1 Questionário IIEF-5

Marque a resposta mais adequada – últimos 6 meses
Como está sua segurança em atingir e conseguir uma ereção?
(1) Muito baixa (2) Baixa (3) Moderada (4) Alta (5) Muito alta
Quando tem uma ereção com estímulo sexual, quantas vezes a ereção é firme o suficiente para a penetração?
(0) Sem atividade sexual (1) Quase nunca ou nunca (2) Algumas vezes (menos da metade das vezes) (3) Algumas vezes (4) A maioria das vezes (mais da metade das vezes) (5) Quase sempre ou sempre
Durante a relação sexual, com que frequência consegue manter a ereção após penetrar a parceira?
(0) Sem atividade sexual (1) Quase nunca ou nunca (2) Algumas vezes (menos da metade das vezes) (3) Algumas vezes (4) A maioria das vezes (mais da metade das vezes) (5) Quase sempre ou sempre
Durante a relação sexual, quanto foi difícil manter a ereção para completar o ato sexual?
(0) Não consegue atividade sexual (1) Extremamente difícil (2) Muito difícil (3) Difícil (4) Um pouco difícil (5) Não foi difícil
Quando tentou relação sexual, com que frequência a mesma foi satisfatória?
(0) Não consegue atividade sexual (1) Quase nunca ou nunca (2) Algumas vezes (menos da metade das vezes) (3) Algumas vezes (4) A maioria das vezes (mais da metade das vezes) (5) Quase sempre ou sempre

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health - Consensus development conference statement on impotence. Int. J. Impotence Res. 1993;5:181-200.

2. Glina S, Ankier C. Disfunção sexual masculina. In: LOPES, A. C. Tratado de clínica médica. v. 2. São Paulo: Roca, 2006. p. 2950-64.

3. Pagani E, Di Dio LJA. Bases biomorfológicas e fisiologia da ereção. In: Glina S, Puech-Leão P, Reis JMSM, Pagani E. Disfunção Sexual Masculina. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002, p. 25-33.

4. Rehman J, Melman A. Fisiopatologia das principais causas de disfunção erétil. In: Glina S, Puech-Leão P, Reis JMSM, Pagani E. Disfunção Sexual Masculina. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002, p. 59-79.

5. Sohn M. Vascular surgery of the penis. In: PORST, H.; BUVAT, J.; the Standards committee of the International Society for Sexual Medi-

cine. Standard Practice in Sexual Medicine. Massachussets: Blackwell, 2006. p. 126-35.

6. Kloner RA. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. Int J Impot Res. 2008; 20: 460-5.

7. Glina S, Silva MFR, Puech-Leão P, et al. Venooclusive dysfunction of corpora cavernosa: comparison of diagnostic methods. Int J Impotence Res. 1995; 7: 1-10.

8. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A, Zitzmann M. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med. 2010; 7: 1627-56.

9. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr., Rellini AH, Segraves T. Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction. J Sex Med. 2010; 7: 1598-1607.



10. Baba K, Yajima M, Carrier S, Akkus E, Reman J, Nunes L, Lue TF, Iwamoto T. Effect of testosterone on the number of NADPH diaphorase-stained nerve fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology*. 2000; 56: 533-8.
11. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Low WY, Meuleman EJH, Sadovsky R, and Symonds T. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7: 337-48.
12. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49: 822-30.
13. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, Munarriz R, and Lee SW. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7: 524-40.
14. Morales A, Pagani E, Glina S. Tratamento oral para a disfunção erétil: uma história de evolução. In: GLINA S, PUECH-LEÃO P, REIS JMSM, PAGANI E. *Disfunção Sexual Masculina*. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002, p. 187-215.
15. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LC, Jardim CR, Cairolí CE, Teloken C, Torres LO, Faria GE, da Silva MB, Pagani E. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med*. 2010; 7(5): 1928-36.
16. Hellstrom WJG, Montague DK, Moncada I, Carson C, Minhas S, Faria G, and Krishnamurti S. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7: 501-23.
17. Marwick C. Survey says patients expect little physician help on sex. *JAMA*. 1999; 281: 2173-4.
18. Glina S, Pagani E. Did sildenafil influence the behavior of patients with erectile dysfunction (ED)? *Int J Imp Res*. 2002; 14(3): S105.
19. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care*. 2002; 25: 284-91.
20. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11: 319-26.
21. Rhoden EL, Lemos RR, Riedner CE, Telöken C, Souto CAV. Validade do índice internacional de função erétil (IIEF) e IIEF-5 simplificado na avaliação da função erétil. *Bras J Urol*. 2001; 27(1):18."



# Prevenção da osteoporose

31

VICTORIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA  
CÁSSIO SLOMPO RAMOS

## INTRODUÇÃO

A osteoporose (OP) é uma importante doença para a atenção primária à saúde devido à sua alta prevalência e aos altos índices de morbidade e mortalidade relacionados com as fraturas, além do alto custo envolvido no tratamento das complicações. Com o envelhecimento da população e o aumento da prevalência de condições predisponentes à OP, a doença se tornou uma área de interesse crescente no desenvolvimento de novas drogas dirigidas ao seu tratamento. Entretanto, cuidados primários, assim como estratégias de prevenção devem ser adotadas a fim de evitar as pessimistas projeções mundiais sobre o número de fraturas.<sup>1</sup> A prevenção da OP deve ser iniciada com cuidados durante a gestação e permanecer por toda a vida, havendo um impacto diferente da prevenção para cada etapa. Neste capítulo, serão abordados os fatores de risco principais relacionados com a OP e as medidas preventivas não farmacológicas que podem ser adotadas nas diferentes fases da vida.

## FATORES QUE INTERFEREM NA MASSA ÓSSEA AO LONGO DA VIDA

### Infância e adolescência

A aquisição de massa óssea inicia-se no útero, e a maior parte da deposição de cálcio e fósforo ocorre no terceiro trimestre da gestação. A mineralização óssea normal continua na infância e na adolescência e é o resultado de 2 processos, o de modelação e o de remodelação óssea.<sup>2</sup>

A infância, assim como a puberdade, é um período da vida com intenso crescimento ósseo, pois 90% da massa óssea será formada até o fim da adolescência. Na idade adulta, após os 30 anos, não existe mais incremento na massa óssea. Portanto, a infância e a adolescência são períodos importantes para a formação óssea e para a prevenção da OP nas pessoas mais idosas.<sup>3</sup>

Vários fatores podem influenciar a massa óssea. Esses fatores podem ser divididos entre fatores que não podem ser modificados, como sexo, idade, proporção corporal, genética e etnia; e fatores que podem ser modificados, como hormônios e hábitos de vida que incluem atividade física, tabagismo, consumo de álcool e dieta. A interação dos fatores genéticos, hormonais, ambientais e nutricionais vai influenciar o desenvolvimento do pico de massa óssea na maturidade e a subsequente perda de massa óssea com o envelhecimento.<sup>4</sup>



## Fatores genéticos

A raça e a etnia são fatores de risco não modificáveis para a OP, portanto indivíduos da raça branca e descendentes de asiáticos e hispânicos possuem mais chance de desenvolver a doença.<sup>5</sup> Um dos fatores de risco mais importantes para a OP é história familiar positiva, o que enfatiza a importância da genética na patogênese da doença.<sup>6</sup> Estudos com gêmeos e famílias com OP mostraram alta hereditariedade da densidade mineral óssea (DMO) e outros determinantes do risco de fratura, como propriedades ultrassonográficas do osso, geometria do esqueleto e *turnover* ósseo. As fraturas osteoporóticas também têm um componente hereditário, porém esse componente perde importância com a idade, pois os fatores ambientais, como o risco de queda, assumem relevância maior. A suscetibilidade para a OP é governada por muitas variantes genéticas e sua interação com os fatores ambientais, como a dieta e o exercício. Apesar de um progresso grande na identificação de genes e *loci* que contribuem para a regulação da DMO e das fraturas nos últimos 15 anos, a maioria das variantes genéticas que regulam esses fenótipos ainda permanece obscura.<sup>7</sup>

## Fatores hormonais

Os hormônios sexuais também influenciam a deposição de cálcio nos ossos. Alterações da puberdade, como puberdade tardia, amenorreia primária ou secundária, são fatores de risco para OP.<sup>8</sup>

## Atividade física

O pico de massa óssea e o metabolismo de cálcio também são influenciados pela atividade física, porém a intensidade de atividade física necessária para afetar o desenvolvimento do esqueleto na infância ainda não está bem-establishada.<sup>9</sup> Uma metanálise com 22 estudos mostrou que exercícios que envolvem peso têm efeito positivo no ganho de massa óssea na infância, principalmente quando realizados no início da puberdade.<sup>10</sup> Outro estudo utilizando a tomografia computadorizada quantitativa periférica (TCQP), que permite avaliar com mais detalhes a geometria e a força do osso cortical, analisou 410 crianças com 10 anos de idade que se submeteram a um programa de atividades com pesos. Houve aumento da força do osso tibial em meninos pré-puberes após um período de 16 meses de avaliação.<sup>11</sup> Um estudo recente avaliou 1748 adolescentes com idade média de 15,5 anos por meio de medidas com TCQP da tíbia e mostrou que atividades físicas vigorosas estavam relacionadas com ganho de massa óssea cortical, porém atividades físicas leves ou moderadas não mostraram benefício na massa óssea.<sup>9</sup>

## Nutrição

O cálcio é necessário para o crescimento e o desenvolvimento normal do esqueleto. Uma ingestão adequada de cálcio é crítica para a obtenção do pico de massa óssea e modifica a taxa de perda óssea associada ao envelhecimento.

Leite e alimentos derivados do leite são a principal fonte de cálcio da dieta. Os laticínios têm a vantagem adicional de serem boas fontes de proteína e outros micronutrientes que são importantes para o osso. Outras fontes de cálcio incluem alguns vegetais verdes, como o brócolis, peixes de águas frias como a sardinha e o salmão. Apesar de outros vegetais também possuírem quantidade razoável de cálcio, alguns



também contêm substâncias que se ligam ao cálcio, impedindo a sua absorção, como os oxalatos presentes no espinafre e os fitatos presentes no feijão, nos cereais e nos grãos. Deve-se ressaltar que os oxalatos e fitatos somente ligam-se com o cálcio dentro dos alimentos que os contêm, não interferindo em outros alimentos ou bebidas. As bebidas de soja, às vezes chamadas de leite de soja, não contêm grandes quantidades de cálcio, devendo-se utilizar aquelas que são enriquecidas com ele.<sup>12</sup>

A importância do cálcio alimentar na massa óssea da infância e da adolescência já está bem-establishada. Existe preocupação com a proporção de adolescentes, principalmente meninas que não conseguem atingir os níveis recomendados de cálcio alimentar. A suplementação de cálcio na dieta pode ajudar na aquisição de um maior pico de massa óssea e, assim, reduzir o risco de fratura com a idade. Além disso, também ajuda a reduzir o risco de fratura durante a infância, pois as fraturas estão relacionadas com baixa DMO. Um estudo envolvendo 96 meninas adolescentes com baixa ingestão de cálcio que foram suplementadas com citrato de cálcio mostrou que houve melhora da massa óssea, porém o efeito foi perdido após a interrupção da suplementação.<sup>13</sup>

Outro nutriente de grande importância para a saúde do osso é a vitamina D, que está presente em poucos alimentos, e a principal fonte é a síntese endógena que ocorre quando a pele é exposta aos raios UVB solares. Quando a criança ou o adolescente não tem exposição adequada à luz solar, isso resulta em deficiência de vitamina D, o que causa mineralização inadequada do osso.<sup>4</sup>

A adolescência parece ser a fase da vida durante as 2 primeiras décadas que tem a maior prevalência de baixos níveis de vitamina D. Níveis severos de deficiência de vitamina D provocam o raquitismo nas crianças, porém níveis moderados de deficiência, embora não provoquem raquitismo, podem dificultar a obtenção do pico geneticamente programado de massa óssea para as crianças. Estudos já demonstraram que graus de insuficiência e deficiência de vitamina D em adolescentes podem causar efeitos adversos na saúde óssea.<sup>14</sup>

Um estudo de 12 meses de suplementação com vitamina D em 212 meninas adolescentes mostrou aumento na massa óssea do fêmur de 17,2% quando comparado com o grupo placebo.<sup>14</sup>

## **Gestação**

Na gestação e na amamentação, ocorrem grandes mudanças na homeostase do cálcio materno e no metabolismo ósseo, a fim de atender à demanda de cálcio para o feto e o recém-nascido. O esqueleto fetal requer 30 g de cálcio durante toda a gestação, compensados pelo organismo materno pelo aumento da absorção intestinal de cálcio mediada por diversos fatores. Apesar da controvérsia entre os estudos, aqueles controlados e com dados de pré-gestação mostram diminuição de 4% na DMO da coluna lombar com pouca ou nenhuma alteração em fêmur. A diminuição da DMO ocorre em resposta à transferência de cálcio para o feto em combinação com a diminuição da reabsorção renal de cálcio. Na amamentação, aproximadamente 300 mg a 1 g de cálcio é perdido no leite materno por dia. Em contraste com a gravidez, o fornecimento de cálcio adicional não é compensado pelo aumento na absorção gastrointestinal.<sup>15</sup> Após o parto, a maioria dos estudos mostra diminuição na DMO relacionada com o tempo de amamentação, sendo pior nas mulheres que amamentam por períodos maiores que 4 meses; existe, porém, uma recuperação da DMO nos 19 meses pós-parto.<sup>16</sup> A gestação e a lactação têm um impacto muito maior quando



ocorrem na adolescência, dobrando o risco de OP pós-menopausa mesmo após ajuste para diversos fatores.<sup>17</sup>

Outro impacto da gestação relacionado com o metabolismo ósseo é a relação entre o nível de vitamina D materno com pré-elampsia severa, duração da gestação e diabetes gestacional, assim como com fatores relacionados com a saúde fetal, como crescimento ósseo e função cognitiva. Os níveis de vitamina D baixos durante a vida intrauterina podem influenciar no aparecimento de diabetes tipo 1, asma, rinite, composição corporal, além de outras doenças relacionadas com o *imprinting* neonatal.<sup>18</sup>

## Tabagismo

O tabagismo materno durante a gestação tem influência negativa no ganho de massa óssea intrauterina. Um estudo avaliou 145 recém-nascidos, por meio de absorptometria de raios-X de dupla energia (DEXA) e mostrou associação negativa do tabagismo materno com o conteúdo mineral ósseo dos recém-nascidos.<sup>19</sup>

## Idade gestacional

Um estudo sueco mostrou que a idade materna avançada (acima de 36 anos) está associada à diminuição do pico de massa óssea da coluna lombar em meninos, e um estudo brasileiro também mostrou a associação entre o aumento do risco de fraturas na infância e mulheres que engravidaram com mais idade.<sup>20,21</sup>

## Dieta

O cálcio e a vitamina D são fundamentais para o processo de formação óssea. Um estudo com 198 crianças mostrou correlação dos níveis de cálcio do cordão umbilical ao nascimento com a massa óssea neonatal. Além disso, foi encontrado que 31% das mães apresentavam insuficiência de vitamina D (11 a 20 mg/dL) no terceiro trimestre de gestação, e 18% apresentavam deficiência (níveis menores que 10 mg/dL). Essas crianças foram acompanhadas, e verificou-se que a massa óssea aos 9 anos era menor no corpo total e na coluna lombar nas crianças cujas mães tinham níveis menores de vitamina D na gestação.<sup>22</sup>

## ■ Vida adulta

### Álcool

O efeito do álcool sobre a massa óssea é ainda bastante controverso, enquanto alguns estudos mostram diminuição da DMO e maior risco de fratura devido a diversos fatores, como diminuição da absorção intestinal de cálcio; interferência com o metabolismo hepático da vitamina D, inibição da atividade dos osteoblastos e alterações hormonais, como o hipogonadismo e o hipercortisolismo;<sup>23</sup> outros estudos demonstram um efeito variável.

## IMPORTANTE

Uma metanálise que avaliou 33 estudos demonstrou relação positiva e direta do álcool sobre a DMO tanto em coluna quanto em fêmur, e somente a ingestão de quantidades maiores que 2 doses ao dia foram associadas ao aumento do risco de fratura.<sup>24</sup>

Especula-se que o efeito benéfico ocorreria pelo aumento da conversão de androstenediona em estrona.<sup>25</sup>



## Tabagismo

O tabagismo pode levar à reabsorção óssea por meio da alteração do metabolismo do cálcio e da vitamina D. Uma metanálise que avaliou 40753 pacientes envolvidos em 86 estudos mostrou que indivíduos fumantes têm diminuição significativa da massa óssea em relação aos não fumantes. A diferença é maior em homens e nos idosos e está relacionada com o número de cigarros por dia. Além disso, mostrou que a interrupção do tabagismo pode ter efeito benéfico na massa óssea.

### IMPORTANTE

Portanto, o tabagismo é considerado um fator de risco independente, relacionado com a intensidade do consumo diário, que aumenta o risco de fratura e que pode ser parcialmente revertido com a sua interrupção.<sup>26</sup>

## Atividade Física

A atividade física é importante para melhorar e manter a massa óssea em todas as idades. Alguns estudos mostraram que exercícios específicos na forma de cargas mecânicas multidirecionais, curtas e repetitivas tiveram o maior ganho na força muscular.<sup>27</sup>

## Dieta

Uma dieta rica em cálcio e vitamina D mostrou ser efetiva na manutenção da massa óssea e na prevenção da OP. Porém, na prática diária, é difícil manter níveis normais de cálcio e vitamina D somente com a alimentação. A suplementação somente de cálcio teve mínimos efeitos positivos na DMO. Quando a suplementação foi associada a vitamina D mostrou redução significativa em fraturas e melhora da massa óssea.<sup>28</sup>

Atualmente, existe uma preocupação com a suplementação de cálcio e o aumento da chance de infarto de miocárdio. Uma recomendação importante é sempre suplementar a quantidade que a dieta não oferece, pois o aumento de risco cardiovascular não foi visto com o cálcio alimentar.<sup>29,30</sup>

Alguns fatores como a cafeína e os refrigerantes, apesar de apontados como fatores de risco, carecem de dados que comprovem ou afastem seus efeitos deletérios sobre a massa óssea. A cafeína parece induzir um balanço de cálcio urinário negativo. O uso de refrigerantes tipo cola, ricos em fósforo, estão associados à diminuição da absorção de cálcio, ao aumento da calciúria e a menor DMO, principalmente em fêmur, porém as quantidades necessárias para que esses eventos ocorram não estão definidas.<sup>30,31</sup>

## MEDIDAS PREVENTIVAS

Apesar de os fatores genéticos terem importância preponderante na determinação do risco de uma pessoa vir a desenvolver OP, os hábitos de vida como a alimentação e a atividade física também influenciam o desenvolvimento da massa óssea na infância e na puberdade, bem como a perda da massa óssea que ocorre com a idade.<sup>32</sup>

### Infância e adolescência

Nunca é cedo para investir na saúde óssea. A prevenção da OP inicia-se com ótimo crescimento e desenvolvimento ósseo na infância. Desde esse período e também na gestação e na idade adulta, recomenda-se:<sup>33,34</sup>



- Assegurar a adequada ingestão de cálcio na dieta (Tabela 31.1).
- Evitar condições de desnutrição proteica.
- Manter quantidade suficiente de vitamina D (Tabela 31.2).
- Participar de atividades físicas regulares.
- Evitar o tabagismo, bem como o convívio com pessoas que tenham esse hábito.

**TABELA 31.1** Recomendação da ingestão de cálcio segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de acordo com a faixa etária

Crianças e Adolescentes	Cálcio (mg/dL)
0-6 meses	300-400
7-12 meses	400
1-3 anos	500
4-6 anos	600
7-9 anos	700
10-18 anos	1.300
Mulheres	
19 anos até a menopausa	1.000
Pós-menopausa	1.300
Gestação (último trimestre)	1.200
Lactação	1.000
Homens	
19-65 anos	1.000
Acima de 65 anos	1.300

Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand, 2002. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.HTM>. Acessado em 29 abr 2012.<sup>33</sup>

**TABELA 31.2** Recomendação da ingestão de Vitamina D de acordo com a Sociedade Americana de Endocrinologia (*Endocrine Society*)

Crianças e Adolescentes	Vitamina D (UI/dia)
0-12 meses	400 -1000
1-18 anos	600 - 1000
Mulheres	
Acima de 19 anos	1500 – 2000
Gestação	1500 – 2000
Lactação	1500 – 2000
Homens	
Acima de 19 anos	1500 – 2000

Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7): 1911-30.<sup>35</sup>



## • **Gestação**

A saúde óssea começa com boa nutrição e saúde materna, o que vai influenciar a massa óssea e a DMO do feto.

### **IMPORTANTE**

A vitamina D, o cálcio e a atividade física têm um papel fundamental na saúde óssea tanto da gestante quanto do feto.<sup>35</sup>

## • **Vida adulta**

Uma vez atingido o pico de massa óssea, o mesmo é mantido por um processo contínuo de remodelação óssea, no qual o osso velho é removido e um osso novo é formado em seu lugar. Esse processo é responsável pela força óssea durante toda a vida. Qualquer fator que cause alteração nesse ciclo de remodelação pode levar a uma rápida perda de massa óssea e tornar o osso mais frágil. Portanto, para prevenção de OP e manutenção de sua massa óssea, os adultos devem, além dos cuidados citados acima:

- Evitar desnutrição proteica particularmente com o uso de dietas de emagrecimento severas ou distúrbios de alimentação.
- Participar de atividades físicas regulares, principalmente as que usam pesos.
- Evitar o excesso de uso de álcool.

## ■ **CONCLUSÃO**

A massa óssea na idade adulta e na velhice depende tanto do pico de massa óssea adquirido durante o crescimento quanto da subsequente perda de massa óssea que ocorre com a idade. Portanto, o desenvolvimento do máximo de massa óssea durante o crescimento e a redução da perda óssea relacionada com o envelhecimento são as 2 principais estratégias para a prevenção da OP. Apesar de não dispormos de estudos que comprovem o benefício de medidas não farmacológicas na prevalência de fraturas, devemos considerar o ganho na DMO e na saúde global.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ. 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992; 2(6): 285-9.
2. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109: 5-12.
3. Stránský M, Ryšavá L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol. Res.* 2009; 58(1): S7-S11.
4. Cashman KD. Diet, Nutrition, and bone health. *J. Nutr.* 2007; 137: 2507S-12S.
5. Prevention: who's at risk? National Osteopathic Foundation web site. Disponível em: <http://www.nof.org/aboutosteoporosis/bonebasics/riskfactors>. Acessado em Abril, 2012.
6. Williams F, Spector TD. The Genetics of osteoporosis. *Acta Reum Port.* 2007; 32: 231-40.
7. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2010; 31: 629-62.



8. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, et al. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2009; 51(1): S5-S17.
9. Sayers A, Mattocks C, Deere K, et al. Habitual levels of vigorous, but not moderate or light, physical activity is positively related to cortical bone mass in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E793-E802.
10. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone.* 2007; 40: 14-27.
11. Mc Donald HM, Kontulainen SA, Khan KM, et al. Is a school-based physical activity intervention effective for increasing tibial bone strength in boys and girls? *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 434-46.
12. International Osteoporosis Foundation. Invest in your bones. Bone Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006. Disponível em: <http://www.iofbonehealth.org/publications/bone-appetit.html>.
13. Lambert, H.L., Eastell, R., Karnik, K. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-mo randomized controlled trial with 2-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 455-62.
14. Viljakainen HT, Natri AM, Karkkainen M, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 836-44.
15. Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(6): 975-83.
16. Møller UK, Við Streym S, Mosekilde L, Rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int.* 2012; 23(4): 1213-23.
17. Cho GJ, Shin JH, Yi KW, Park HT, Kim T, Hur JY, Kim SH. Adolescent pregnancy is associated with osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause.* 2012; 19(4): 456-60.
18. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, Andersson S, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4): 1749-57.
19. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1694-1703.
20. Rudäng R, Mellström D, Clark E, et al. Advancing maternal age is associated with lower bone mineral density in young adult male offspring. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 475-82.
21. Hallal PC, Siqueira FV, Menezes AMB. The role of early life variables on the risk of fractures from birth to early adolescence: a prospective birth cohort study. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1873-9.
22. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006; 7(367) 36-43.
23. Franch MA, Redondo del Rio MP, Cortina LS. Nutrición Infantil y salud ósea. *An Pediatr(Barc).* 2010; 72(1): 80.e1-80.e11.
24. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, Malik R, Arnsten JH. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008; 121(5): 406-18.
25. Guthrie J.R, Dennerstein L, Wark JD. Risk Factors for Osteoporosis: A Review. *Medscape General Medicine.* 2000; 2(4).
26. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2001; 68: 259-70.
27. Lirani-Galvão AP, Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(2): 171-8.
28. Ewald, D. Osteoporosis prevention and detection in general practice. *Aust Fam Physic.* 2012; 41(3): 104-8.
29. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; 336: 262-6.
30. Ewald D. Osteoporosis Prevention and detection in general practice Australian Family Physician. 2012; 41(3).
31. Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other



- carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4): 936-42.
32. Yin-Ping Zg, Xiao-Mei Li M, Duo-Lao W, Xiao-Yuan G, Xiong G. Evaluation of educational program on osteoporosis awareness and prevention among nurse students in Chinanhs. *Nursing and Health Sciences.* 2012; 14: 74-80.
  33. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand, 2002 . <http://www.fao.org/docrep/004/Y2809E/y2809e00.HTM> consultado em abril, 2012-04-29.
  34. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-30.
  35. More J. Children's bone health and meeting calcium needs. *J Fam Health Care.* 2008; 18(1): 22-4.



CAROLINA AGUIAR MOREIRA KULAK  
JAIME KULAK JÚNIOR

## INTRODUÇÃO

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da sua qualidade, a qual, por sua vez, resulta em uma maior fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas.<sup>1</sup> Ela é considerada a doença osteometabólica mais comum e constitui um importante problema de saúde pública em vários países, incluindo o Brasil, causado por gastos exorbitantes e também por estar associada a um índice crescente da morbimortalidade.<sup>2</sup> Estima-se que a prevalência de osteoporose, no Brasil, entre as mulheres na pós-menopausa, é de aproximadamente 40%, igualmente ao risco de uma mulher de 50 anos ou mais apresentar uma fratura ao longo da vida.<sup>2,3</sup>

A osteoporose pode ser primária ou secundária, sendo a última, causada pelo uso crônico de algumas medicações ou por doenças que levam à perda óssea.<sup>4</sup> A osteoporose primária é a forma mais comum e está associada à menopausa ou o envelhecimento. Discutiremos, neste capítulo, a osteoporose pós-menopausa, uma enfermidade que pode ser prevenida e tratada.<sup>5</sup> Portanto, é de fundamental o conhecimento da fisiopatologia, do diagnóstico e das medidas terapêuticas relacionados a ela.

A osteoporose pós-menopausa ocorre geralmente nos primeiros 10 anos após a menopausa. A deficiência estrogênica é o principal fator responsável pela osteoporose nesse período, entretanto a perda óssea ocorre por meio de vários mecanismos fisiopatológicos nos quais hormônios e citocinas estão envolvidos.<sup>6</sup> Como o estrógeno apresenta propriedades antirreabsortivas, a sua deficiência eleva o nível de reabsorção óssea, processo esse que ocorre pela indução de citocinas responsáveis pela reabsorção, como a interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF), além das prostaglandinas. Adicionalmente, ocorre aumento da relação entre o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG), predominando, assim, a reabsorção óssea.<sup>7</sup>

Entre os fatores hormonais, a deficiência estrogênica aumenta a sensibilidade do esqueleto à ação reabsortiva do paratormônio (PTH). Diminui a disponibilidade de vitamina D, por meio da redução da produção da 1,25-di-hidroxi-vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) quanto da elevação dos receptores intestinais, resultando em uma menor absorção de cálcio. A falta do estrógeno também pode provocar queda no índice de reabsorção de cálcio nos túbulos renais.<sup>8</sup> Além desse efeito bem documentado do aumento da reabsorção óssea, a deficiência estrogênica induz a diminuição da formação óssea por meio da redução da produção dos fatores de crescimento pelo esqueleto, como também por uma ação direta sobre os osteoblastos.<sup>9</sup>



■ DIAGNÓSTICO

A história clínica é de grande relevância para a avaliação de uma paciente com suspeita de osteoporose. Recomenda-se que a anamnese seja conduzida visando identificar os principais fatores de riscos para essa enfermidade (Tabela 32.1). Adicionalmente, na história clínica, inúmeras doenças consideradas causas secundárias de osteoporose devem ser excluídas. Entretanto, algumas desordens muito prevalentes necessitam de exames laboratoriais para sua exclusão, p. ex., deficiência de vitamina D, hipercalcúria e hiperparatireoidismo primário. Nesse sentido, alguns exames laboratoriais são recomendados em uma 1ª avaliação (Tabela 32.2). Caso estejam alterados, os mesmos devem ser repetidos no seguimento, como a dosagem da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e do cálcio na urina de 24 horas.<sup>10</sup>

**TABELA 32.1** Fatores de risco para osteoporose

Sexo feminino
Idade
Raça asiática ou caucasiana
História familiar de osteoporose
Fratura prévia
Insuficiência hormonal, como a menopausa
Tabagismo
Sedentarismo
Insuficiência de cálcio e vitamina D
IMC < 19 kg/m²
Imobilização

IMC: índice de massa corporal.

**TABELA 32.2** Exames úteis na investigação de causas secundárias de osteoporose

Hemograma	Velocidade de hemossedimentação
Cálcio sérico	TSH
Fósforo	PTH
Fosfatase alcalina	Eletroforese de proteínas
Creatinina	25(OH)vitamina D
Cálcio na urina de 24 horas	ACS antiendomísio/antigliadina

TSH: hormônio estimulador da tireóide, PTH: paratormônio, 25(OH)vitamina D é a sigla consagrada: 25-hidroxi-vitamina D, ACS: anticorpos.



O diagnóstico da osteoporose é realizado pela medida da densidade mineral óssea (DMO) por meio da técnica de densitometria óssea por dupla emissão de raios X (DXA),<sup>11</sup> que é um método não invasivo, preciso, disponível e de baixa radiação. Apesar de a DMO medida por DXA explicar apenas entre 66% e 74% da variação da força óssea, em nosso meio, ainda é o exame padrão-ouro para diagnóstico da osteoporose, além de também fornecer informação prognóstica da probabilidade de fraturas e ser útil no monitoramento da DMO em pacientes tratados e não tratados. Os valores da DMO medida por DXA são padronizados como valores de T-score, e Z-score, baseados na variabilidade do desvio padrão (DP) da DMO medida nos pacientes, comparada à média de DMO de uma população de referência. O Z-score é o número do DP abaixo ou acima da média, da DMO, para pessoas da mesma idade. O T-score é o número do DP abaixo da média, da DMO, para adultos jovens, geralmente entre 20 e 40 anos.

A osteoporose pós-menopausa é diagnosticada quando o T-score da coluna lombar, fêmur total ou colo femoral apresentar resultado igual ou inferior a -2,5, sendo que, em determinadas circunstâncias, o rádio 33% (também chamado de rádio 1/3) pode ser utilizado.<sup>12</sup> Outras regiões de interesse do fêmur proximal, incluindo área de Wards e grande trocânter, não devem ser usadas para diagnóstico. Valores do T-score entre -1,0 e -2,4 é diagnóstico de baixa massa óssea, o qual, quando associado a outros fatores de risco para fraturas, deve ser considerado para medidas preventivas ou terapêuticas.

## ■ TRATAMENTO

O tratamento da osteoporose deve ser dividido em não farmacológico e farmacológico.

### ▣ Tratamento não farmacológico

Deve ser considerado como parte essencial no mecanismo de prevenção de fraturas e ser instituído desde a infância até a senilidade. Esse tratamento requer, muitas vezes, uma mudança no estilo de vida, a qual certamente será benéfica também para a prevenção de outras doenças crônicas.<sup>13</sup>

Pode ser dividido em:

- Nutricional (cálcio e vitamina D).
- Atividade física.
- Afastamento de fatores de risco (p. ex., o tabagismo).

### Nutricional

É fundamental que as necessidades diárias de cálcio e vitamina D sejam atingidas, pois uma dieta pobre em cálcio ou a má absorção intestinal desse mineral, muitas vezes devido à hipovitaminose D, induz a um balanço negativo de cálcio. Isso, por sua vez, estimula a secreção do PTH, levando a um quadro de hiperparatireoidismo secundário, ao aumento da reabsorção e a uma consequente perda óssea.



Cálcio

As necessidades diárias de cálcio, de acordo com recentes recomendações para adultos, variam de 700 mg a 1.300 mg,<sup>7</sup> conforme Tabela 32.3. Pela Tabela 32.4, é possível verificar que os laticínios representam as maiores fontes de cálcio. Deve ser encorajada a ingestão desse mineral por meio de dieta, principalmente porque o cálcio dos suplementos comumente apresenta efeitos colaterais. Dentre esses efeitos, os mais frequentes são a intolerância gástrica e obstipação intestinal. Entretanto, recentemente, alguns estudos relacionaram a presença de eventos cardiovasculares à suplementação de cálcio.<sup>14</sup> Sendo assim, o ideal é que se faça um inquérito alimentar para avaliar quanto desse mineral o paciente está ingerindo pela dieta e somente indicar o suplemento quando necessário para atingir a dose diária recomendada. Entre os suplementos de cálcio disponíveis e mais usados estão: carbonato (40% de cálcio elementar), fosfato (38% de cálcio elementar) e citrato (21% de cálcio elementar). O carbonato é o sal mais usado, pois apresenta a maior porcentagem de cálcio disponível, devendo ser administrado após as refeições. O citrato apresenta uma absorção superior, principalmente na presença de hipocloridria ou acloridria, como acontece em idosos e em pacientes com dispepsia ou antecedentes de cirurgia gástrica. Além disso, apresenta menor risco de formação de cálculos renais.

**TABELA 32.3** Necessidade diária de cálcio segundo o *Institute of Medicine*, 2010<sup>15</sup>

Faixa etária e sexo	RDA (mg/dia) quantidade que cobre 97,5% da necessidade da população	Ingestão máxima diária recomendada (mg)
1-3 anos (F+M)	700	2.500
4-8 anos (F+M)	1.000	2.500
9-13 anos (F+M)	1.300	3.000
14-18 anos (F+M)	1.300	3.000
19-30 anos (F+M)	1.000	2.500
31-50 anos (F+M)	1.000	2.500
51-70 anos (F)	1.200	2.000
51-70 anos (M)	1.000	2.000
Acima de 71 anos (F+M)	1.200	2.000
Gestantes ou lactantes		
14-18 anos	1.300	3.000
19-50 anos	1.000	2.500

F: feminino, M: masculino, RDA: ingestão dietética recomendada.



TABELA 32.4 Fontes nutricionais de cálcio

Fonte	Quantidade	Cálcio (mg)
Leite	1 copo de 250 mL	300
Iogurte	200 g	300-400
Leite de soja	250 mL	150
Queijo	30 g	150-340
Requeijão	100 g	100
Brócolis	1 talo	100
Espinafre	200 g	150
Sardinha	100 g	372

Quantidades aproximadas.

Vitamina D

A vitamina D, por sua vez, apresenta-se em quantidades irrisórias nos alimentos, sendo o sol a sua maior fonte. A hipovitaminose D tem sido considerada uma epidemia no Brasil e no mundo, e a necessidade de reposição de vitamina D é mandatória para a prevenção e o tratamento da osteoporose.<sup>15</sup> Entretanto, ainda existem controvérsias com relação ao valor normal da 25(OH)D, bem como a dose diária recomendada.<sup>16</sup> Segundo as novas recomendações, a dose diária de colecalciferol, para adultos, é de 600 UI, e a ingestão máxima diária recomendada, de 4.000 UI, para mulheres com maior chance de desenvolver deficiência de vitamina D, p. ex., as obesas e as da raça negra. Na deficiência ou insuficiência de vitamina D (25(OH)D < 30 ng/mL), recomenda-se uma dose semanal de 50.000 UI durante 6 a 8 semanas ou até atingir o valor desejado.<sup>17</sup>

Atividade física

IMPORTANTE

A atividade física tem um papel importante na prevenção da osteoporose e também no tratamento coadjuvante quando a doença já se instalou. O exercício físico melhora equilíbrio, força muscular e qualidade de vida.

Vários estudos têm demonstrado que exercícios de impacto, treino de força específica, equilíbrio e coordenação podem manter ou aumentar a DMO, como também reduzir a frequência de quedas nos pacientes com risco elevado de fraturas.<sup>18</sup>

Afastamento de fatores de risco

Alguns fatores de risco para osteoporose são modificáveis, como o tabagismo. Fumantes apresentam uma alta prevalência de baixa DMO e fraturas.<sup>19</sup> O tabagismo é um fator de risco independente para osteoporose, sendo dose-dependente o efeito negativo do cigarro e tendo redução quando ocorre a cessação do uso do mesmo.



Um estudo realizado em nosso serviço demonstrou uma alteração significativa na conectividade trabecular em indivíduos com maior exposição ao cigarro e sugeriu que a alta prevalência de fraturas, em fumantes, pode ser justificada também por alteração na qualidade óssea causada por ação negativa dos componentes do cigarro no tecido ósseo.<sup>20</sup>

## ■ Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica é indicada nas seguintes situações:

- Presença de fraturas osteoporóticas.
- DMO demonstrando osteoporose (T-score < -2,5).
- Osteopenia/baixa massa óssea associada a um ou mais fatores de risco para osteoporose.<sup>21</sup>

Em países onde o *Fracture risk assessment algorithm* (FRAX) está disponível, o seu uso tem sido uma ferramenta importante para avaliar a probabilidade de fratura em um período de 10 anos e, portanto, identificar os pacientes com baixa massa óssea que precisam receber tratamento farmacológico.<sup>22</sup>

O arsenal terapêutico para o tratamento da osteoporose aumentou significativamente nas últimas décadas. Os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento farmacológico da osteoporose são classificados em: agentes antirreabsortivos, como estrógeno, tibolona, moduladores seletivos do receptor do estrógeno (SERM), bisfosfonatos; agentes anabólicos, como o PTH, e agentes de ação mista, como o ranelato de estrôncio (RE).

## Agentes antirreabsortivos

### Terapia hormonal (estrógeno)

Apesar de controverso, o uso da terapia hormonal (TH), na menopausa, apresenta indicações precisas, principalmente quando associado à prevenção e ao tratamento da osteoporose. Essa terapia inclui a utilização de estrógeno (para mulheres histerectomizadas) e combinação de estrógeno com progestógeno (em mulheres com útero). As indicações primárias de TH na pós-menopausa incluem, principalmente, os sintomas vasomotores e a atrofia vulvovaginal.<sup>23</sup>

Em 1990, vários estudos já sinalizavam para o fato de a TH ser capaz de promover ganho de massa óssea, porém nenhum deles havia comprovado redução no risco de fraturas. No início do ano 2000, um grande estudo, financiado pelo Instituto Nacional de Saúde Norte-Americano (NIH), o Women's Health Initiative (WHI), finalmente demonstrou diminuição do risco de fraturas de colo de fêmur, de vértebra e de punho em mulheres, na pós-menopausa, que utilizaram estrógenos equinos conjugados (EEC) isoladamente ou em associação com acetato de medroxiprogesterona (AMP). É importante ressaltar que, nesse estudo, ao contrário de outros também de prevenção de osteoporose, a população estudada era mais jovem e com menor prevalência de osteoporose.

Desde as publicações do WHI, várias pesquisas têm analisado os efeitos de doses menores de estrógeno no tratamento e na prevenção da osteoporose. Um estudo com doses de 1 mg ou 2 mg de 17- $\beta$ -estradiol, com a utilização de di-hidrogesterona como progestógeno sequencial, demonstrou que doses reduzidas também são eficazes para a se evitar perda de massa óssea na coluna e no fêmur proximal.<sup>24</sup> Outro estudo comparou diferentes doses de EEC (0,625, 0,45 e 0,3 mg) isolados ou em combinação com



AMP e demonstrou ganho de massa óssea na coluna lombar e no corpo total e preservação de massa óssea em colo de fêmur mesmo com doses mais baixas de estrógeno.<sup>8</sup>

Com relação à utilização de estradiol por via transdérmica, um estudo clássico<sup>25</sup> demonstrou ganho de massa óssea com doses tão baixas quanto 0,014 mg/dia. Apesar desses achados, até o momento não existem estudos demonstrando redução do risco de fratura com doses reduzidas, apesar de existirem tendências bastante favoráveis a isso.<sup>26</sup>

A utilização da TH por períodos mais longos é uma opção para a prevenção da perda óssea e diminuição do risco de fraturas em mulheres com osteoporose, mesmo assintomáticas, quando outras terapias não são apropriadas ou apresentam efeitos colaterais. Entretanto, a recomendação atual da Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) é de que as pacientes devam fazer uso da TH com a menor dose efetiva e pelo período de tempo mais curto possível.<sup>26</sup> Vale ressaltar que essas pacientes necessitam de um acompanhamento individualizado.

### Tibolona

Tibolona é um esteroide sintético com diferentes propriedades farmacológicas e clínicas. Ele atua na redução dos sintomas vasomotores e também na preservação de massa óssea. Seus metabólitos apresentam ações estrogênicas, progestogênicas e androgênicas.<sup>27</sup> Em um estudo randomizado e controlado, mais de 4.500 mulheres entre 60 e 85 anos e com T-score de abaixo de -2,5 foram randomizadas a 1,25 mg de tibolona ou placebo e acompanhadas por 34 meses. Radiografia anual de coluna foi utilizada para a verificação de fraturas vertebrais. Houve diminuição da propensão de fratura vertebral em 70 casos *versus* 126 casos a cada mil pessoas por ano (RR = 0,55; 95% IC 0,41-0,74; P < 0,001) e redução do risco de fraturas não vertebrais em 122 casos *versus* 166 casos a cada mil pessoas por ano (RR = 0,74; IC 95% 0,58-0,93; P = 0,01).<sup>28</sup> Conclusões adicionais desse estudo, além de verificar risco mais baixo de fraturas nessa população, incluíram menor propensão de adquirir câncer de mama (não confirmado em estudos posteriores) e câncer de cólon intestinal, como também maior risco de ocorrer acidente vascular cerebral nessas mulheres com osteoporose.

### Moduladores seletivos do receptor do estrógeno

Os SERM têm a habilidade de se ligar ao receptor de estrógeno e são conhecidos por conferir um efeito agonista ou antagonista sobre o tecido alvo. De modo geral, os SERM apresentam o potencial de prevenir a perda de massa óssea aliado à redução do risco de fratura principalmente em região de coluna lombar. O raloxifeno na dose de 60 mg foi o 1º SERM aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose e também indicado, nos Estados Unidos, para prevenir câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.<sup>25</sup> Embora ele tenha demonstrado diminuição do risco de fraturas vertebrais, ele não foi capaz de demonstrar essa mesma efetividade para fraturas não vertebrais.<sup>29,30</sup>

Em 2010, um novo SERM foi aprovado para o tratamento da osteoporose: o basedoxifeno. Um estudo fase III de eficácia e segurança do basedoxifeno na prevenção de novas fraturas vertebrais (n = 6847) demonstrou uma redução significativa quando comparado ao grupo placebo. Em uma análise *post hoc* (n = 1.773) em mulheres com alto risco para fraturas, a dose de 20 mg de basedoxifeno foi capaz de reduzir, em 50%, o risco de fraturas não vertebrais.<sup>31</sup> A importante novidade com relação ao basedoxifeno é a sua união, em um mesmo comprimido, com um componente estrogênico,







- a fibrilação atrial, que mostrou ser, em um estudo, mais prevalente com o ácido zoledrônico (1,3% *versus* 0,5% no grupo placebo);
- as fraturas atípicas, que parecem estar relacionadas com a supressão da remodelação óssea durante um período muito longo, embora essa correlação mereça uma análise mais criteriosa.<sup>28,31,42</sup>

## TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento ideal com bisfosfonatos tem sido discutido principalmente pelo fato de os efeitos adversos mais graves estarem relacionados com o seu uso prolongado. Alguns especialistas recomendam suspensão do bisfosfonato, após 5 a 10 anos, nos pacientes cujo risco de fratura é baixo. E por outro lado, nos pacientes com alto risco de fraturas, deve-se fazer manutenção do bisfosfonato por 10 anos e, após esse tempo, suspender por 2 anos, mas podendo ser oferecida uma outra classe terapêutica nesse intervalo.<sup>41</sup> Na verdade, ainda não há um consenso sobre o tempo exato de uso, entretanto, acredita-se que cada tratamento deva ser individualizado e considerar a propensão de fraturas de cada paciente.

## Agentes anabólicos

### Paratormônio

O PTH 1-84 (endógeno) e o PTH 1-34 (teriparatida) representam as únicas terapias anabólicas disponíveis para o tratamento da osteoporose. Diferente dos antirreabsorptivos, o PTH estimula diretamente a formação óssea, o que resulta em melhora da massa óssea como também da microarquitetura, incluindo conectividade trabecular e espessura do osso cortical.<sup>43</sup> No Brasil, somente o teriparatida (TPTD) está disponível para o tratamento da osteoporose.

### Teriparatida

Os estudos clínicos, com TPTD, em mulheres com osteoporose pós-menopausa demonstraram aumento da DMO e redução do número de novas fraturas vertebrais e não vertebrais, independentemente da idade e DMO iniciais.<sup>44</sup> Uma diminuição da incidência de dor lombar e menor redução da estatura também foram demonstradas nos pacientes em tratamento. O PTH tem efeito importante sobre a qualidade e resistência óssea que não consegue ser mensurado na monitoramento com o a DXA. Estes efeitos benéficos do TPTD na qualidade óssea foram demonstrados em estudos de biopsia óssea, avaliação de microtomografia de raios X (mCT) e tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT).

O TPTD é indicado para homens e mulheres com alto risco de apresentarem fraturas relacionadas com:

- Osteoporose (fraturas vertebral por compressão, radiológica ou clínica e não vertebrais).
- DMO em nível de osteoporose.
- DMO com T-score menor ou igual a -3,0 DP, sem fraturas.
- Falência ao tratamento com antirreabsorptivos (presença de fratura ou perda de DMO).



Vários esquemas terapêuticos foram testados com TPTD, na tentativa de otimizar o seu efeito benéfico e também de reduzir custos empregando-o de maneira intermitente. O uso concomitante com bisfosfonatos somente mostrou ser aditivo quando foi associado ao ácido zoledrônico.<sup>45</sup> O esquema cíclico do TPTD, por 3 meses, intercalado com alendronato, o qual foi proposto para ampliar a utilização em nosso meio, ajuda a diminuir os custos do tratamento e pode ser indicado como esquema inicial ou em pacientes que já faziam uso do bisfosfonato.<sup>46</sup> Nesse sentido, foi demonstrado que o TPTD pode ser iniciado imediatamente após a suspensão de uma medicação antirreabsortiva, sem haver necessidade de um período de espera. É importante ressaltar que, após o término do tratamento com TPTD, ocorre uma redução da DMO, a qual pode ser prevenida com bisfosfonatos ou raloxifeno. Portanto, com o objetivo de manter o ganho alcançado com o TPTD, é mandatório o uso dessas medicações logo após os 18 meses de tratamento.

### EFEITOS COLATERAIS E CONTRAINDICAÇÕES

No geral, o TPTD é bem tolerado, entretanto alguns pacientes apresentam câibras nas pernas e tontura. A hipercalcemia transitória e a hipercalciúria também podem acontecer. Náuseas e hipotensão foram descritas em doses acima de 20 mcg/dia. O tratamento anabólico está contraindicado para crianças e pacientes com:

- risco de osteossarcoma (história de Paget, irradiação óssea; fosfatase alcalina inexplicavelmente alta);
- câncer ósseo metastático ou primário;
- mieloma, hipercalcemia;
- hiperparatireoidismo.

### DURAÇÃO DO TRATAMENTO

O tempo máximo de uso recomendado é de 18 a 24 meses, já que, em geral, o TPTD é bem tolerado e seguro.

## Agentes de ação mista

### Ranelato de estrôncio

O RE é uma droga antiosteoporótica de ação mista, pois apresenta um efeito antirreabsortivo e também um efeito anabólico de estímulo para formação óssea, porém em menor intensidade do que o TPTD.<sup>47</sup> Essa medicação é administrada por VO, na dose de 2 g/dia. Funciona como um antirreabsortivo, por diminuir a ativação e atividade dos osteoclastos, e como anabólico, por estimular a linhagem osteoblástica. Acredita-se que esse resultado se deva, ao menos em parte, por sua ação no receptor de sensor de cálcio.<sup>48</sup> Esse duplo modo de ação leva a um desequilíbrio na remodelação óssea, favorecendo a formação, com melhora, na DMO. Entretanto, o real mecanismo pelo qual o RE reduz risco de fraturas ainda não foi completamente elucidado.



Dois grandes estudos comprovaram a eficácia do RE na prevenção de fraturas em um período de 3 anos, na redução de 41% de novas fraturas vertebrais e de 16% a 19% de fraturas não vertebrais. Prevenir torna-se mais pronunciado ao se alcançar 39%, em 3 anos, de fraturas de fêmur, em um subgrupo de pacientes com alto risco desse tipo de lesão (mulheres com 74 anos ou mais e DMO no colo do fêmur com escore T de -2,0 DP).<sup>49,50</sup>

Um estudo de extensão a longo prazo, com RE, mostrou persistência na tentativa de se evitar fraturas vertebrais, não vertebrais ou qualquer fratura osteoporótica semelhante àquela observada nos primeiros anos de tratamento, com aumento progressivo da DMO. O RE também se mostrou eficaz em diminuir o índice de fraturas em mulheres com idade igual ou superior a 80 anos.<sup>51</sup>

## EFEITOS COLATERAIS

Poucos efeitos colaterais foram relacionados com o uso do RE, entre eles, diarreia e cefaleia. Na fase III do estudo clínico, foi observado um risco aumentado para fenômenos tromboembólicos, o que não foi confirmado posteriormente.<sup>52</sup>

## Novas opções terapêuticas

Entre as novas medicações para tratamento da osteoporose que estarão disponíveis em breve ou que estão em fase III de estudo, encontra-se o denosumab e o odanacatib.

### Denosumab

É um anticorpo monoclonal humano do tipo imunoglobulina IgG2, com alta afinidade e especificidade pelo RANKL. Quando o denosumab liga-se ao RANKL, previne a sua interação com o seu receptor específico, o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK), resultando em uma diminuição dos osteoclastos e, conseqüentemente, da reabsorção óssea.<sup>53,54</sup>

Na fase I do estudo clínico, foi observada uma redução significativa dos marcadores da remodelação óssea (superior a 80%), a qual ocorreu dentro das primeiras 12 horas após a 1ª dose e permaneceu durante 6 meses. Esse efeito antirreabsortivo potente, durador e com início rápido do denosumab propiciou o seu uso em intervalos de 6 meses. Vale ressaltar que, entre os marcadores da remodelação óssea avaliados, houve maior diminuição do N-telopeptídeo (NTX) do que da fosfatase alcalina óssea específica, sugerindo uma ação mais potente na reabsorção óssea.<sup>54</sup> Na fase II, foi demonstrado um aumento da DMO, principalmente em coluna lombar, que foi contínuo durante o período de 8 anos do estudo.<sup>55</sup> Já na fase III, na qual foi avaliada a prevenção de fraturas, o tratamento com denosumab 60 mg SC foi associado a uma redução significativa de 68% do risco de nova fratura vertebral, de 40% da possibilidade de fratura de quadril e de 20% de fratura não vertebral.<sup>30</sup>

Outro estudo avaliou o efeito da transição do alendronato (período médio de 36 meses) para o denosumab, em que um aumento na DMO e uma redução dos marcadores da remodelação óssea foram observados após 12 meses.<sup>56,57</sup> Nele, foi demonstrado que o resultado antirreabsortivo do denosumab é superior ao do alendronato e que isso refletiu positivamente na DMO. O efeito supressivo da remodelação óssea causado pelo denosumab diminui quando a terapia é suspensa, portanto, não permanece por longo período no tecido ósseo, como ocorre com os bisfosfonatos.



### Denosumab e qualidade óssea

O estudo de biopsias da crista ilíaca mostrou que a qualidade óssea é preservada, entretanto, com redução importante dos parâmetros da remodelação óssea. Nesse sentido, a histomorfometria de 36% dos pacientes em uso de denosumab não demonstrou marcação com tetraciclina, o que significa que tanto a mineralização quanto a formação óssea estavam suprimidas.<sup>30</sup> A significância desse achado ainda não é conhecida.

### EFEITOS COLATERAIS

Foram observados, nos estudos, aumento na incidência de eczema e celulite, além de um maior número de casos de infecção tratada em hospital quando comparado ao placebo. Aparentemente não há relação com fraturas atípicas e osteonecrose de mandíbula.<sup>30,56</sup> O denosumab não é contraindicado para pacientes com *clearance* de creatinina reduzido. Até o momento, o mesmo não apresenta nenhuma contraindicação.

### INDICAÇÃO

- Mulheres na pós-menopausa e com risco aumentado para fraturas osteoporóticas.
- Pacientes com risco elevado de fraturas secundário à perda óssea causado por tratamento de ablação hormonal (p. ex., deprivação androgênica para câncer de próstata e inibidores da aromatase para câncer de mama).<sup>58,59</sup>
- Prevenção de eventos relacionados com o esqueleto secundário a metástases ósseas decorrentes de tumores sólidos (p. ex., necessidade de radiação para aliviar dor e prevenir fraturas, cirurgia óssea para tratar ou prevenir fraturas, fraturas patológicas e compressão da medula espinal, a qual induz a parestesias, incontinência e paralisias).<sup>57,60</sup>
- Dose de 60 mg subcutânea (SC) – prevenção de fraturas em pacientes com osteoporose.
- Dose de 120 mg (SC) – prevenção de eventos relacionados com o esqueleto em pacientes com metástase de tumores sólidos.

### Inibidores da catepsina K

A catepsina k é parte da família papaína das proteases cisteína e altamente expressa pelos osteoclastos ativados. Tem como função degradar o colágeno tipo I, o maior componente da matriz orgânica na lacuna de reabsorção óssea. Os inibidores da catepsina K, entre eles, o odanacatib, que é o mais seletivo, têm sido demonstrados com potente ação antirreabsortiva e, portanto, podem ser considerados uma nova opção para o tratamento da osteoporose.<sup>61</sup> Entretanto, a ação antirreabsortiva dessa classe não altera o número nem a função dos osteoclastos. Além disso, não foi observada alteração nos marcadores de formação, sugerindo um desacoplamento entre a formação e reabsorção. Os resultados da fase II do estudo clínico do odanacatib, na dose de 50 mcg semanal, demonstraram um aumento significativo da DMO, uma redução de 50% dos marcadores de reabsorção e nenhuma alteração nos marcadores de formação óssea. Nenhum dado de fratura foi concluído, visto que a fase III desse estudo ainda não foi finalizada.



## CONCLUSÃO

A osteoporose pós-menopausa é uma doença muito prevalente, entretanto, muitas vezes silenciosa. Cabe ao médico investigar a presença de osteoporose ou de baixa massa óssea em mulheres na pós-menopausa, para que as medidas terapêuticas sejam adotadas visando sempre à prevenção de fraturas. O arsenal terapêutico disponível para tratamento da osteoporose atualmente é vasto, fazendo-se indispensável a escolha terapêutica individualizada, respeitando as necessidades de cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285(6): 785-95.
2. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Jacques NO et al. The burden of osteoporosis in Brazil: Regional data from fractures in adult men and women – the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol*. 50(2): 113-27.
3. Pinheiro MM, Eis SR. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: What we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 54(2): 164-70.
4. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32(1): 115-34, vii.
5. Kulak CA, Bilezikian JP. Osteoporosis: Preventive strategies. *Int J Fertil Womens Med*. 1998; 43(2): 56-64.
6. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32(1): 15-24.
7. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) –induced JNK activation. *J Biol Chem*. 2001; 276(12): 8836-40.
8. Kulak CA, Baz-Hecht M, Nieves J et al. Responses of urinary N-telopeptide and renal calcium handling to PTH infusion after treatment with estrogen, raloxifene, and tamoxifeno. *Calcif Tissue Int*.
9. Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL et al. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol*. 1999; 13(6): 819-28.
10. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10): 4431-7.
11. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA et al. Bone densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(6): 1867-71.
12. Brandão CM, Camargos BM, Zerbini CA et al. [2008 official positions of the Brazilian Society for Clinical Densitometry-SBDens]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(1): 107-12.
13. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *Cmaj*. 182(17): 1864-73.
14. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *Bmj*. 341: c3691.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-81.
16. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 26(3): 455-7.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7): 1911-30.
18. Lirani-Galvão AP, Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 54(2): 171-8.
19. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001; 68(5): 259-70.
20. Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res*. 25(9): 1931-40.



21. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003; 9(6): 544-64.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4): 385-97.
23. Lobo RA, Belisle S, Creasman WT et al. Should symptomatic menopausal women be offered hormone therapy? *Med Gen Med.* 2006; 8(3): 40.
24. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int.* 2001; 12(4): 251-8.
25. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(3): 443-51.
26. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2008; 15(4 Pt 1): 584-602.
27. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG et al. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids.* 2003; 68(1): 21-30.
28. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: Population based case-control study. *Bmj.* 2008; 336(7648): 813-6.
29. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282(7): 637-45.
30. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 756-65.
31. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(10): 1479-91.
32. Komm BS. A new approach to menopausal therapy: The tissue selective estrogen complex. *Reprod Sci.* 2008; 15(10): 984-92.
33. Lewiecki EM. Bazedoxifene and bazedoxifene combined with conjugated estrogens for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16(10): 1663-72.
34. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008; 19(6): 733-59.
35. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122(2 Suppl): S14-21.
36. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(18): 1809-22.
37. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA.* 2006; 296(24): 2927-38.
38. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; 11(1): 83-91.
39. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(8): 1241-9.
40. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987; 41(6): 326-31.
41. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(4): 1555-65.
42. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med.* 2008; 358(12): 1304-6.



43. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. Anabolic skeletal therapy for osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50(4): 745-54.
44. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344(19): 1434-41.
45. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(3): 503-11.
46. Cosman F, Nieves JW, Zion M et al. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long-term alendronate. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(6): 1110-5.
47. Ma YL, Marin F, Stepan J et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 48(5): 972-8.
48. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F et al. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone.* 2008; 42(1): 129-38.
49. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350(5): 459-68.
50. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2816-22.
51. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(7): 1113-20.
52. Osborne V, Layton D, Perrio M et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: An analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf.* 33(7): 579-91.
53. Lewiecki EM, Bilezikian JP. Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 91(1): 123-33.
54. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(7): 1059-66.
55. McClung M, Boonen S, Torring O et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.*
56. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2149-57.
57. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet.* 377(9768): 813-22.
58. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 745-55.
59. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(30): 4875-82.
60. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 29(9): 1125-32.
61. Costa AG, Cusano NE, Silva BC et al. Cathepsin K: Its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 7(8): 447-56.



# Osteoporose em homens

DALISBOR MARCELO WEBER SILVA  
PATRICIA MUSZKAT  
MARISE LAZARETTI-CASTRO

## INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população, a osteoporose em homens está se tornando cada vez mais um problema de saúde pública. Estima-se que os homens tenham uma perda de densidade mineral óssea (DMO) de 1% ao ano com o avançar da idade<sup>1</sup> e que 1 em cada 8 homens com idade acima de 50 anos irá sofrer uma fratura osteoporótica.<sup>2</sup> Dentre essas fraturas, as de quadril são as que apresentam maior morbidade e mortalidade – aproximadamente 30% das fraturas de quadril ocorrem em homens.<sup>3</sup> Apesar de haver um maior reconhecimento da osteoporose no sexo masculino, é muito menos provável que um homem receba o diagnóstico de osteoporose após sofrer uma fratura do que uma mulher.<sup>4</sup>

As fraturas representam a principal consequência clínica da osteoporose. Johnell e Kanis fizeram uma revisão da prevalência de fraturas osteoporóticas e evidenciaram que, da incidência anual de 9 milhões de fraturas, 39% foram em homens.<sup>3</sup> Assim como nas mulheres, o risco de apresentar uma nova fratura é notavelmente maior quando já se sofreu uma fratura após um trauma de baixo impacto.<sup>5</sup> A mortalidade após uma fratura de quadril costuma ser maior em homens do que em mulheres, principalmente nos pacientes com mais idade.<sup>6</sup>

## DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO E DIFERENCIAL

A osteoporose em homens é uma entidade heterogênea, com múltiplas causas subjacentes. Apesar de ser útil considerar cada uma das possíveis causas individualmente para uma melhor compreensão da patogênese, diferentes fatores podem estar presentes em um mesmo indivíduo.<sup>7</sup> As principais causas de perda óssea no homem podem ser classificadas em causas primárias (relacionadas à idade e à osteoporose idiopática) e causas secundárias. Estudos recentes usando a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) evidenciaram uma grande diminuição da DMO volumétrica na coluna – é constituída principalmente de osso trabecular – durante a vida. Esse mesmo padrão foi visto em osso trabecular do colo do fêmur, do rádio distal e da tíbia distal e parece se iniciar a partir da terceira década de vida, tanto em homens quanto em mulheres. Por outro lado, a DMO volumétrica cortical nesses mesmos sítios permaneceu relativamente estável até a idade de 65 a 70 anos, passando a decair a partir de então.<sup>8,9</sup>



Alguns estudos também definiram o papel do estrógeno e da T no risco de fratura em homens. O estrógeno tem uma função importante na regulação da densidade óssea, na reabsorção óssea e na perda óssea em homens idosos. Existem evidências de que o estradiol desempenha um papel fundamental sobre o risco de fratura em homens idosos. Vários trabalhos demonstraram a existência de um limiar do nível de estradiol – que pode variar dependendo do ensaio utilizado – abaixo do qual o risco de fratura nos homens é aumentado.<sup>7</sup> A T também contribui para o risco de fratura (provavelmente por meio de efeitos não esqueléticos, como massa muscular), para o equilíbrio ou para o risco de quedas, apesar de serem necessárias mais pesquisas para que isso seja comprovado.

Em 40% a 60% dos homens pode-se identificar uma causa secundária para a osteoporose.<sup>10</sup> Na presença de uma baixa DMO em homens, é importante rastrear uma causa subjacente. Segundo diferentes estudos, a osteomalácia pode estar presente em 4% a 47% dos homens com fratura de fêmur, sendo que, na maioria dos casos relatados, essa porcentagem é inferior a 20%.<sup>11,12</sup> Apesar de a magnitude exata do problema causado pela osteomalácia em homens ser incerta, o diagnóstico diferencial de baixa massa óssea e de fraturas em homens deve incluir a osteomalácia.

Dentre as causas de osteoporose secundária podemos listar:

- Alcoolismo;
- Excesso de glicocorticoide (endógeno ou exógeno);
- Hipogonadismo;
- Distúrbios gastrointestinais (síndromes de mal-absorção, doença celíaca, cirrose biliar primária, pós-gastrectomia);
- Hipercalemia;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Doenças sistêmicas (artrite reumatoide, mieloma múltiplo, mastocitose);
- Uso de medicações (anticonvulsivantes, hormônio tireoidiano, quimioterápicos);
- Hábitos (tabagismo, sedentarismo).

## ■ RASTREAMENTO E INVESTIGAÇÃO

Existem algumas discussões a respeito da avaliação diagnóstica a partir da densitometria óssea, uma vez que os critérios usados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram desenvolvidos para mulheres.<sup>13</sup> Assim, discute-se se, para o diagnóstico de osteoporose em homens, deve-se usar o T-score referente a homens ou mulheres. Alguns dados indicam que a relação entre o valor absoluto de DMO e o risco de fraturas é a mesma para homens e mulheres.<sup>14</sup> Por outro lado, outros estudos notaram diferenças nessa relação nos 2 sexos: essa distinção seria mais evidente em jovens e se tornaria menos evidente em homens mais velhos.<sup>15</sup> Atualmente, a maioria dos laudos de densitometria utiliza T-score específico para cada gênero. A ferramenta FRAX, que prediz o risco absoluto de fraturas em 10 anos, utiliza o valor absoluto da DMO do colo ou do fêmur ou, se o T-score for usado, recomenda os valores de referência do NHANES para homens. Segundo as recomendações da International Society of Clinical Densitometry (ISCD), deveríamos usar dados de referência da população masculina para diagnóstico de osteoporose em homens. Em relação ao rastreamento de osteoporose, a ISCD recomenda que seja feita uma densitometria óssea em todos os homens acima de 70 anos ou antes, se houver fator de risco clínico.



A anamnese e o exame físico podem nos dar alguma evidência de fatores que podem contribuir para a osteoporose, como alterações genética, nutricional, ambiental, social ou farmacológica. A avaliação laboratorial de rotina deve incluir dosagens de creatinina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, T e hormônio luteinizante (LH), função hepática e um hemograma completo, além de uma análise da excreção de cálcio em urina de 24 horas.<sup>16</sup> Por conta da alta prevalência de deficiência de vitamina D, os níveis de 25-hidróxivitamina D também devem ser avaliados em pacientes com osteoporose. Se houver evidência de alguma condição associada à perda de massa óssea, como hiperparatiroidismo, malignidade, síndrome de Cushing, tirotóxicose, mal-absorção ou outras, a avaliação deve ser feita com testes específicos para cada entidade.

A T é o exame padrão para avaliar o hipogonadismo, mas os níveis de estradiol parecem estar mais intimamente associados à DMO do que aos níveis de T. Homens que apresentam menor atividade da aromatase podem apresentar baixas concentrações de estradiol e nível de T normal. Entretanto, a falta de sensibilidade adequada dos ensaios de dosagem do estradiol para baixas concentrações limita seu uso na prática clínica.

Dependendo do contexto clínico, outras medidas podem ser necessárias, como paratormônio (PTH) e cortisol urinário de 24 horas, mas há pouca informação sobre a sua utilidade a não ser que haja indicação clínica específica. Da mesma forma, níveis altos de marcadores de remodelação óssea parecem estar relacionados a uma maior perda óssea e a fraturas, e podem nos orientar quanto ao tratamento a ser proposto, mas é ainda incerto se, na prática, isso adiciona alguma informação a mais do que a medida de DMO.

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A decisão sobre o tratamento da osteoporose deve ser baseada na avaliação clínica, na investigação diagnóstica, nas avaliações de risco de fraturas e nas medidas de DMO. No tratamento da osteoporose em homens, deve-se levar em conta a causa básica.

Diretrizes recentes recomendam tratamento para homens com 50 anos ou mais que apresentem qualquer um dos seguintes dados: fratura de quadril ou vertebral; T-score de -2,5 ou menos no colo do fêmur ou na coluna, após uma avaliação adequada para excluir causas secundárias; ou baixa massa óssea (T-score entre -1,0 e -2,5 no colo do fêmur ou coluna) e um risco de fratura de quadril de pelo menos 3% em 10 anos ou um risco de fratura osteoporótica maior (coluna, antebraço, quadril ou ombro) de, pelo menos, 20% em 10 anos (utilizando o FRAX).<sup>17,18</sup>

### IMPORTANTE

Em 2008, a OMS desenvolveu a Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>), que estima o risco de 10 anos de fratura osteoporótica maior e fratura de quadril.<sup>19</sup> Esta ferramenta da *web*, baseada em pontuação, leva em conta a DMO e outros fatores de risco clínicos (histórico pessoal e familiar de fratura, idade, peso, raça, sexo, uso de corticosteroides, tabagismo e consumo de álcool) e auxilia na decisão de tratamento medicamentoso.<sup>20</sup> No entanto, esses dados ainda não foram validados no Brasil e não devem ser usados. Porém, em uma decisão clínica de tratamento, essas informações devem ser levadas em consideração pelo médico assistente, munindo o paciente de informações sobre riscos de fraturas, e não apenas olhando para um resultado baseado no T-score.<sup>21</sup>



As recomendações gerais preventivas e de mudança de hábito de vida devem ser seguidas, conforme a Tabela 33.1.

TABELA 33.1 Medidas gerais preventivas e de mudança de hábito de vida
Exercícios contra a gravidade (exercícios de resistência para melhorar massa muscular, força e equilíbrio) – pelo menos 3 vezes/semana
Cálcio: 1.200 – 1.500 mg/dia – por meio de dieta, suplementação ou ambos
Vitamina D: 800 – 2.000 UI/dia, especialmente para homens >65 anos; manter 25(OH)D ≥ 30 ng/ml (75 nmol/L)
Programas de prevenção de quedas (incluindo dentro das casas, cuidados com a visão, exercícios para o equilíbrio e Tai Chi Chuan)
Evitar o uso abusivo de álcool
Parar de fumar

■ **Cálcio e vitamina D**

O cálcio, isolado ou em combinação com a vitamina D, reduz o risco de fraturas em 12% em homens e mulheres com 50 anos ou mais (NNT=63).<sup>22</sup> O conselho de alimentação e nutrição do Institute of Medicine (IOM), nos EUA,<sup>23</sup> estabeleceu padrões para uma ingestão diária de cálcio e de vitamina D suficiente para manter a saúde óssea e o metabolismo do cálcio normal. A recomendação é de 1000 – 1.200 mg de cálcio por dia (pela dieta e/ou suplementos quando necessário) e 600 – 800 UI de vitamina D diariamente.<sup>24</sup> O consumo de cálcio em homens com mais de 50 anos deveria ser de 1.200 mg. Há controvérsias sobre ambas as substâncias, cuja preocupação é o seu excesso, o que pode também ser prejudicial.<sup>25,26</sup> Para a população em geral, o IOM, órgão regulador de saúde americano, afirmou que doses de cálcio até 2.000 mg por dia e vitamina D até 4.000 UI por dia são provavelmente seguras. A maioria dos especialistas concorda que o objetivo é manter os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D acima de 30 ng/mL (74,88 nmol/L).<sup>27-29</sup>

O homem com osteoporose de coluna ou do quadril (geralmente colo femoral e quadril total são medidos) é um bom candidato para a terapia, pois os estudos demonstram que as terapias disponíveis aumentam a densidade óssea e, em alguns casos, diminuem fraturas morfológicas. Alguns dos estudos incluíram homens com osteopenia (T-score na coluna ou quadril entre -2 e -2,4), mais uma evidência de fratura por trauma mínimo. A ISCD recomenda medir a densidade óssea do terço distal do rádio em homens em quem a densitometria óssea (DXA) de coluna não pode ser interpretada (<http://www.iscd.org/visitors/pdfs/2007OfficialPositions-Portuguese.pdf>), mas também, em pacientes com artrite no quadril<sup>30</sup> e, particularmente, em homens em terapia de privação de andrógeno para o câncer da próstata<sup>31</sup> ou hiperparatireoidismo. Não há estudos, entretanto, que demonstrem que um homem com osteoporose apenas no antebraço irá responder à terapia.

Em relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos estudos em homens foi feita em amostras pequenas e se apóia na aprovação destas drogas para mulheres na pós-menopausa.



## ■ Bisfosfonatos

Assim como nas mulheres, esta é a classe de drogas de primeira escolha no tratamento da osteoporose em homens. Aprovados para este fim, eles podem ser de uso oral, como alendronato e risedronato, ou intravenoso, como ácido zoledrônico.<sup>16</sup> Os bisfosfonatos são potentes agentes antirreabsortivos e também são eficazes nos homens com perda de massa óssea a partir de causas secundárias, como utilização de corticosteroides, terapia de privação de andrógeno, doenças reumatológicas e hipogonadismo.<sup>16</sup>

A dose habitual é de 70 mg de alendronato ou 35 mg de risedronato por semana. O ibandronato está presente no Brasil na formulação de 150 mg, usado mensalmente, porém, há evidências de prevenção de fraturas em coluna vertebral apenas – não foi aprovado para tratamento de osteoporose em homens.<sup>23</sup>

Existe uma dose de 150 mg mensal de risedronato que só foi aprovado para a osteoporose pós-menopausa, mas os homens têm sido tratados mesmo sem adição à bula ou *off-label* com esta conveniente preparação. Para pacientes com contraindicações ao uso de orais (p. ex., distúrbios da motilidade esofágica) ou que tiveram efeitos colaterais gastrointestinais aos bisfosfonatos orais, o ácido zoledrônico intravenoso foi aprovado por aumentar a densidade óssea nos homens e também mostrou boa evolução em estudos após fratura de quadril.<sup>32,33</sup> Esta preparação também é conveniente porque é dada como uma infusão intravenosa 1 vez por ano (5 mg ao longo de, no mínimo, 15 minutos).

Todos os bisfosfonatos aprovados para os homens irão aumentar a DMO e diminuir a remodelação óssea, com objetivo de redução do risco de fratura. No estudo principal do alendronato, de uso diário, a densidade óssea da coluna aumentou 7,1% e do colo femoral 2,5% em 2 anos, em comparação com os valores basais.<sup>34</sup> Além disso, havia alguma evidência de que o alendronato diminuiu a incidência de fraturas morfológicas vertebrais avaliadas por alterações ao Rx. O alendronato semanal foi usado como grupo de referência no estudo do ácido zoledrônico, e o aumento da densidade óssea foi semelhante entre as medicações.<sup>32</sup> O uso por 2 anos de risedronato semanal também demonstrou aumento da densidade óssea da coluna de 6%, em comparação com os valores basais, e diminuição dos marcadores de formação óssea em homens.<sup>35</sup> Em um pequeno estudo em homens com acidente vascular cerebral (AVC),<sup>36</sup> a terapia de risedronato foi associada a um menor número de fraturas de quadril. O estudo de aprovação do ácido zoledrônico para homens foi feito usando alendronato como comparação.<sup>32</sup> Ambos os bisfosfonatos aumentaram a densidade óssea da coluna em mais de 6% após 2 anos. Por outro lado, num ensaio de pós-fratura de quadril<sup>33</sup> com ácido zoledrônico em comparação com infusão de placebo, a taxa de fratura clínica reduziu subsequentemente em homens e mulheres, embora uma análise separada dos homens não tivesse sido relatada. Além disso, a mortalidade foi diminuída nos pacientes que receberam ácido zoledrônico. Estes dados mostram que a maioria dos estudos em homens é muito pequena para avaliar a fratura como desfecho. Em vez disso, substitutos de fratura são usados com o pressuposto de que, se uma droga afeta da mesma forma homens e mulheres, é provável que a medicação também terá o mesmo impacto salutar sobre o risco de fratura.

## ■ PTH 1-34 recombinante (teriparatida)

Conhecida como a única medicação puramente anabolizante para o tratamento da osteoporose, a teriparatida é formada pelos primeiros 34 aminoácidos do PTH. Este



peptídeo é usado em injeções subcutâneas diárias por até 2 anos. Enquanto a secreção contínua de PTH, como no hiperparatireoidismo, leva à perda óssea, o uso intermitente desta fração do hormônio tem efeito contrário, resultando em importante aumento da DMO.

A teriparatida foi aprovada também para o tratamento da osteoporose masculina, visto que reduz fraturas em mulheres.<sup>37</sup> Além disso, como os desfechos para fratura (DMO e marcadores de *turnover* ósseo) são similares em homens e mulheres com essa droga, assume-se que a teriparatida diminuirá a incidência de fraturas em homens também.

Em injeções subcutâneas diárias, há boas evidências de que PTH recombinante humano (teriparatida) aumente a DMO na coluna lombar e no colo do fêmur em homens com osteoporose.<sup>38</sup> Num ensaio controlado com placebo, 437 homens com uma DMO mais de 2 desvios-padrão abaixo da média do adulto jovem foram randomizados para receber teriparatida (20 mcg ou 40 mcg por dia) ou placebo.<sup>39</sup> O grupo em tratamento teve um aumento de dose-dependente na DMO da coluna vertebral (5,4%, com dose de 20 mcg; 9%, com dose de 40 mcg) e colo do fêmur (1,5%, com 20 mcg de dose; 2,9%, com dose de 40 mcg) em comparação com o placebo. Em outro estudo randomizado, comparado com o placebo, os homens tratados com teriparatida mostraram uma redução de 51% na incidência de novas fraturas vertebrais (RRA=6%; NNT=17; P=0,07).<sup>40</sup>

A teriparatida está indicada para homens que sofrem de osteoporose grave ou múltiplos fatores de risco para fratura ou nos quais o tratamento com bisfosfonatos falhou. Recomenda-se que o uso de teriparatida seja limitado a 2 anos.<sup>23</sup> Os dados sobre o uso combinado do PTH com um bisfosfonato não mostraram que essa abordagem fosse eficaz. Em um estudo com 83 homens com baixa densidade mineral óssea, o tratamento com PTH sozinho aumentou a DMO mais do que o alendronato sozinho ou uma combinação de ambos.<sup>41</sup>

## ■ Sais de testosterona

O tratamento com testosterona (T) no envelhecimento do homem para preservação da massa óssea e muscular, assim como da qualidade de vida permanece como uma área de grande debate. Os estudos de T e massa óssea são limitados e nenhum usou a fratura como desfecho primário. O que se observa é que o efeito na DMO é maior quando usado em adolescentes hipogonádicos.<sup>42</sup> Amory *et al.* Observaram, após 3 anos, em hipogonádicos com mais de 65 anos de idade, um aumento de 8,9% na DMO de coluna no grupo que utilizou T intramuscular quando comparados ao grupo placebo, além de melhora da força muscular e da composição corporal.<sup>43</sup> Uma meta-análise de oito ensaios envolvendo 365 homens mostrou que a T intramuscular foi associada a um ganho de 8% na DMO lombar, em comparação com placebo (95% CI, 4% a 13%).<sup>44</sup> Snyder *et al.* também estudaram homens maiores de 65 anos de idade, mas, desta vez, eugonádicos, e não observaram aumento de DMO no grupo que utilizou T transdérmica comparado ao grupo placebo.<sup>45</sup>

Nair *et al.*, em um estudo de 2 anos randomizado, duplo-cego e controlado, envolvendo 87 homens idosos com baixos níveis séricos de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) e T biodisponível, mostraram que o andrógeno adrenal DHEA não teve efeito na composição corporal, na força muscular e na sensibilidade à insulina, enquanto os homens que receberam T transdérmica tiveram um pequeno aumento



da massa magra. Ambos os grupos tiveram um aumento discreto de 2% na DMO de colo femoral, mas não observado na coluna, no quadril total ou no rádio. Também não houve melhora na qualidade de vida, nem houve aumento do PSA (antígeno prostático específico).<sup>46</sup>

Assim, a terapia com T aumenta a DMO em homens que têm baixos níveis de T – não há estudos que avaliaram o efeito da T sobre fraturas. Até agora, os benefícios da T têm sido vistos apenas com formulações intramusculares (o valor da terapia com T em homens com níveis normais de T é controverso). Baseado nos dados atuais, o IOM recomenda que estudos mais profundos sejam realizados e possam nos trazer informações mais evidentes, principalmente em relação ao ganho de massa óssea e à prevenção de fraturas osteoporóticas.

### ■ Ranelato de estrôncio

O ranelato de estrôncio tem efeitos interessantes na remodelação óssea na medida em que parece induzir um aumento na formação do osso, bem como uma redução na reabsorção óssea e como resultado DMO melhorada e risco de fratura reduzido em mulheres.<sup>16</sup>

Esta substância também aumenta a DMO na coluna lombar e no quadril em 14,4% e 8,3% respectivamente, após 3 anos, embora, pelo menos metade deste aumento seja o resultado da incorporação do metal ao osso, em vez de seu efeito sobre a mineralização óssea.<sup>47</sup> Acredita-se que os efeitos de estrôncio não devam ser sexo-específicos, mas, como ainda não existem dados sobre a eficácia deste sal em reduzir risco de fraturas em homens, não se pode recomendar o seu uso nesta situação até que estas pesquisas sejam finalizadas.<sup>16</sup> Em um estudo aberto prospectivo controlado de 12 meses, os efeitos do ranelato de estrôncio (2 g/dia) ou alendronato (70 mg/semana) sobre a DMO foram comparados em 152 homens com osteoporose primária. O desfecho primário foi a porcentagem de ganho de massa óssea na coluna lombar e no quadril. A média de ganho de DMO com estrôncio foi maior em ambos os sítios em comparação com o alendronato. Outros dados analisados nesta amostra evidenciaram que o estrôncio foi levemente superior ao alendronato semanal em evitar novas fraturas e a diminuição estatural, além de reduzir a dor lombar e os efeitos colaterais.<sup>48</sup> Estudos para a aprovação do ranelato de estrôncio em homens estão em andamento.

### ■ Outros agentes eficazes em mulheres, mas ainda sem indicação para osteoporose em homens

#### Calcitonina e raloxifeno (um modulador seletivo do receptor de estrógeno)

Não são medicações utilizadas para tratamento de osteoporose em homens, devido à ausência de estudos específicos, embora tenham demonstrado claro benefício no tratamento de mulheres com osteoporose.<sup>49,50</sup> Sabendo que o estrógeno apresenta um papel crítico na formação óssea do homem, a hipótese de uso daquelas medicações para tratamento da osteoporose e prevenção de fratura seria plausível. Embora não aprovado para tratamento da osteoporose em homens, o raloxifeno é capaz de reduzir o *turnover* ósseo em homens com baixos níveis de estradiol endógeno<sup>51,52</sup> e mostrou efeitos positivos na DMO em múltiplos sítios em homens com supressão gonadal, para a terapia de câncer de próstata.<sup>53</sup> Outro modulador seletivo dos receptores de



estrogênio (SERM), toremifeno, em uma avaliação de 1.389 pacientes em tratamento de câncer de próstata em deprivação androgênica, reduziu significativamente fraturas vertebrais.<sup>54</sup> Assim, SERM parece ser uma opção para homens hipogonádicos com perda óssea em tratamento de câncer de próstata, mas estudos de eficácia em homens idosos sem supressão gonadal são necessários.<sup>21</sup>

## Denosumab

A mais recente medicação aprovada no Brasil para o tratamento da osteoporose é um anticorpo monoclonal que se acopla ao RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B), impedindo a diferenciação e a atividade do osteoclasto, portanto, um potente medicamento antirreabsortivo. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, Smith *et al.* avaliaram em pacientes recebendo terapia de deprivação androgênica para câncer de próstata a ação do denosumab na dose de 60 mg subcutânea a cada 6 meses (734 pacientes em cada braço).<sup>55</sup> Observaram, após 24 meses, um aumento de 5,6% da DMO no grupo denosumab, comparado com a perda de 1% no grupo placebo ( $P < 0,001$ ). Denosumab também foi associado com ganhos de DMO significantes no quadril total, no colo femoral e no rádio distal. Em 36 meses, os pacientes do grupo denosumab tiveram diminuição de 62% na incidência de novas fraturas vertebrais (1,5 x 3,9% no grupo placebo,  $P < 0,006$ ). Esta medicação encontra-se comercializada e foi aprovada no Brasil para prevenção da perda óssea associada à terapia de deprivação androgênica por câncer de próstata. Estudos avaliando sua eficácia no tratamento da osteoporose do homem estão em andamento.

## Novas perspectivas

A classe de moduladores seletivos de receptores androgênicos (SARM) está em franco desenvolvimento. Entretanto, embora existam alguns estudos em animais que mostram benefícios no osso e no músculo sem efeitos adversos na próstata,<sup>56</sup> não há dados em seres humanos sobre os efeitos esqueléticos e não esqueléticos (especialmente a massa muscular e sua função) ou segurança destes compostos.<sup>21</sup>

Os agentes farmacológicos aprovados para o tratamento da osteoporose no homem estão listados na Tabela a seguir:<sup>23</sup>

### ■ Drogas aprovadas para tratamento de osteoporose em homens<sup>9</sup>

#### Alendronato

10 mg/dia ou 70 mg/semana (evitar o uso em pacientes com função renal  $< 30$  mL/min; advertência sobre ingestão oral: 30 minutos antes do café da manhã com um copo d'água. Não deitar nos próximos 60 minutos; evitar o uso em pacientes com hipocalcemia).

#### Risedronato

5 mg/dia, 35 mg/semana ou 150 mg/mês (evitar o uso em pacientes com função renal  $< 30$  mL/min; advertência sobre ingestão oral: 30 minutos antes do café da manhã com um copo d'água. Não deitar nos próximos 60 minutos; evitar o uso em pacientes com hipocalcemia).



## Ácido zoledrônico

5 mg intravenoso em, pelo menos, 15 minutos a cada 12 meses (evitar o uso em pacientes com função renal  $<35$  mL/min; sugerir ingestão de 2 copos d'água antes e depois da infusão; evitar o uso em pacientes com hipocalcemia).

## Teriparatida

20 mcg/dia subcutâneo (duração máxima do tratamento 2 anos; contraindicado em pacientes com história de malignidade, doença de Paget ou hipercalcemia ou que tenham recebido irradiação esquelética).

## Denosumab

60 mg subcutâneo a cada 6 meses para tratamento da perda óssea relacionada à depleção androgênica no câncer de próstata.

## ■ EFEITOS ADVERSOS E MANEJO

Os bisfosfonatos são drogas geralmente bem toleradas, mas, quando usados por via oral, devem ser ingeridos em jejum de, pelo menos, 30 minutos antes do café da manhã, com bastante água, e as pessoas não devem se deitar durante aproximadamente 60 minutos. Mesmo assim, irritação esofageana ou dispepsia podem ocorrer. Em pacientes com desordem de motilidade esofageana, refluxo gastroesofágico sem tratamento, ou síndrome de Barrett, por exemplo, os bisfosfonatos orais são contraindicados. Nestes casos, uma boa alternativa seria usarmos o ácido zoledrônico, por ser intravenoso.

Todos os bisfosfonatos são potencialmente nefrotóxicos, embora estudos com risedronato<sup>57</sup> e ácido zoledrônico<sup>58</sup> mostrassem poucas evidências dessa toxicidade. No entanto, deve-se ter precaução ao usar em pacientes com função renal diminuída (clearance de creatinina  $<30$  mL/minuto). Outro sintoma é a dor no corpo (semelhante a uma gripe), que ocorre principalmente com a medicação intravenosa, porém, de curta duração, e que pode ser prevenida com analgésicos. Não devem ser usados em pacientes hipocalcêmicos.

Dois outros potenciais efeitos colaterais dos bisfosfonatos são a osteonecrose de mandíbula e a fratura subtrocantérica atípica de fêmur. A osteonecrose é uma área de exposição óssea na boca, geralmente após extração dentária. De tratamento difícil, a incidência é muito pequena e, a despeito de vários estudos de revisão sobre isso, acredita-se que o valor do tratamento com bisfosfonatos prevenindo fratura osteoporótica seja muito maior do que o risco desta complicação.<sup>59</sup> O mesmo pode ser dito em relação à fratura subtrocantérica atípica de fêmur, que, geralmente, ocorre em mulheres em uso de alendronato. Aqui também há muitos estudos de revisão<sup>60,61</sup> e, da mesma forma, é muito maior o número de pacientes que conseguem evitar fraturas típicas osteoporóticas de fêmur com bisfosfonatos do que o número de pacientes que sofrem fraturas atípicas<sup>62</sup> provocadas por ele. O mais importante é conseguirmos identificar quais pacientes estão mais propensos a este tipo de complicação e usarmos outra terapia.

Não há estudos de longa data com bisfosfonatos em homens. Black *et al.*, em mulheres, sugerem que, após 5 anos de tratamento, a paciente deveria fazer avaliação de



DMO com DXA.<sup>63</sup> No caso de ganho significativo de DMO e de a paciente deixar de ser osteoporótica, a medicação poderia ser interrompida por 1 a 2 anos e seria reavaliada com DXA. Por outro lado, caso persista o diagnóstico de osteoporose, a medicação deveria ser mantida por 2 anos e seria reavaliada com DXA. É muito importante questionar se o paciente está fazendo uso regular da medicação, pois a aderência aos bisfosfonatos é pobre, e os pacientes não se sentem diferentes ao usá-los.<sup>64</sup> Há um estudo em homens sugerindo que a realização de DXA em 2 anos aumenta a aderência.<sup>65</sup>

Os efeitos colaterais com teriparatida são diferentes daqueles dos bisfosfonatos. É comum os pacientes apresentarem náusea, tontura e câimbras, especialmente no início do tratamento. Poucos pacientes apresentam hipercalcemia, na maioria das vezes transitória, de 4 a 6 horas após a injeção, com melhora em 24 horas, assim como hipercalciúria. Caso estas alterações sejam persistentes, é recomendado reduzir a ingestão de suplementos de cálcio e espaçar as aplicações (dias intercalados, por exemplo), até a adequação das concentrações de cálcio no sangue e na urina. Por ser uma medicação de alto custo, é reservada a pacientes de alto risco para fraturas. Também há uma preocupação com o osteossarcoma, um efeito colateral que ocorreu num determinado tipo de rato de laboratório e que fez seu uso ser restrito a 2 anos. No entanto, nenhum caso de osteossarcoma foi descrito em seres humanos. Há evidências de que o uso de bisfosfonatos após 2 anos de teriparatida preserve a massa óssea ganha, podendo ainda aumentar a DMO.<sup>66</sup>

## CONCLUSÃO

Embora tenha havido avanços consideráveis em nossa compreensão, inclusive nas opções de gerenciamento para a osteoporose masculina, há uma série de lacunas importantes que precisam ser preenchidas. Assim, embora as posições oficiais recomendem que se adote como referência a DMO absoluta do colo femoral e o T-score masculino, seguindo os mesmos padrões dos utilizados para o sexo feminino, ainda há controvérsias sobre o ponto de corte a partir do qual o diagnóstico de osteoporose em homens deve ser firmado. Isso, obviamente, afeta a questão da verdadeira prevalência da osteoporose masculina. Em termos de patogênese da perda óssea, uma melhor compreensão é necessária sobre os fatores hormonais e não hormonais que causam a perda óssea em homens, particularmente os mecanismos subjacentes à significativa perda de massa óssea trabecular em homens (e mulheres) na vida adulta jovem. Estudos adicionais são também necessários em relação ao potencial da medição dos níveis séricos de estradiol, para além de níveis de T no soro, utilizando ensaios de espectroscopia de massa normalizados na avaliação de homens com baixa massa óssea. Dados sobre o efeito de SERMs e SARMs e potenciais benefícios esqueléticos e não esqueléticos *versus* riscos do tratamento com T de homens idosos precisam ser mais elucidados, sobretudo naqueles homens que apresentam declínio dos níveis de T total e biodisponível.

Finalmente, dado que a osteoporose em homens continua a ser um transtorno subdiagnosticado e subtratado,<sup>67</sup> aumentar a sensibilização do público, tanto leigo quanto profissional, para esta importante causa de morbimortalidade em homens contribuirá para que estes possam ser poupados das consequências dessa doença, que é prevenível e pode ser tratável.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15:710-20.
- Melton 3<sup>rd</sup> LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1992; 7:1005-10.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporosis fractures. *Osteoporos Int.* 2006; 17:1726-33.
- Curtis JR, Adachi JD, Saag KG. Bridging the osteoporosis quality chasm. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:3-7.
- Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007; 297:387-94.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009; 301: 513-21.
- Khosla S; Update in Male Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3-10.
- Riggs BL, Melton III LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1945-54.
- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: Evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:205-14.
- Rochira V, Balestrieri A, Madeo B, Zirilli L, Granata A R M & Carani C. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: Role of sex steroids on bone (patho)physiology, *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 175-85.
- Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner.* 1990; 11:247-59.
- Wilton TJ, Hosking DJ, Pawley E, Stevens A, Harvey L. Osteomalacia and femoral neck fractures in the elderly patient. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69:388-90.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994; 4:368-81.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton 3<sup>rd</sup> LJ, O'Neil T, Pols H, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1185-94.
- Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, Groups of the International Osteoporosis Foundation. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: A prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:1550-6.
- Khosla S, Amin S, and Orwoll E; Osteoporosis in Men. *Endocrine Reviews.* 2008; 29:441-464.
- National Osteoporosis Foundation. NOF's clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis; [Acesso em 25 de julho de 2009]. Disponível em: [http://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm).
- Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III *et al.* National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008; 19(4):449-58.
- World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary meeting report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. [Acesso em 25 de julho de 2009]. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
- Tosteson AN, Melton 3<sup>rd</sup> LJ, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL; Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: The United States perspective. *Osteoporos Int.* 2008; 19:437-47.



21. Khosla S; Update in Male Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3-10.
22. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370 (9588):657-66.
23. Rao SS, Budhwar N, & Ashfaq A. Osteoporosis in Men; *Am Fam Physician.* 2010; 82(5):503-8.
24. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report of dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 53-8.
25. Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5 year follow-up. *J Bone Miner Res.* 2011; 26:35-41.
26. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341:c3691.
27. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10 (2): 110-7.
28. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 455-7.
29. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011; 364: 248-254.
30. Chaganti RK, Parimi N, Lang T, Orwoll E, Stefanick ML, Nevitt M et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1307-16.
31. Adler RA, Hastings FW and Petkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX™. *Osteoporos Int.* 2010; 21:647-53.
32. Orwoll E, Miller P, Adachi J, Brown J, Adler RA, Kendler D et al. Efficacy and safety of once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, doubleblind, active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:2239-50.
33. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Peiper CF, Mautalen C et al. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799-809.
34. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000; 343:604-10.
35. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risendronate in men with osteoporosis: Results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24:719-25.
36. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1743-8.
37. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med.* 2001; 344:1434-41.
38. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N et al. Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *CMAJ.* 2006; 175 (1):52-9.
39. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(1):9-17.
40. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005; 16(5):510-6.
41. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9):3069-76.
42. Ebeling PR, *N Engl J Med.* 2008; 358:1474-82.
43. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:503-10.



44. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6):2011-6.
45. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1966-72.
46. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, Vittone JL, Klee GG, Basu A, Basu R, Cobelli C, Toffolo G, Dalla Man C, Tindall DJ, Melton 3<sup>rd</sup> LJ, Smith GE, Khosla S, JensenMD; DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med.* 2006; 355:1647-59.
47. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350:459-68.
48. Ringe JD, Dorst A, & Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60(5):267-72.
49. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000; 109(4):267-76.
50. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999; 282(7):637-45.
51. Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ, Khosla S. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res.* 2001; 16:2118-25.
52. Uebelhart B, Herrmann F, Pavo I, Draper MW, Rizzoli R. Raloxifene treatment is associated with increased serum estradiol and decreased bone remodeling in healthy middle-aged men with low sex hormone levels. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1518-24.
53. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3841-6.
54. Lin DW, Marks LS, Morton RA, Rodriguez D. Positive fracture reduction trial of toremifene 80 mg in men on ADT demonstrates significant fracture risk in untreated placebo group. *Journal of Urology.* 2009; 181:229.
55. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361:745-55.
56. Kilbourne EJ, Moore WJ, Freedman LP, Nagpal S. Selective androgen receptor modulators for frailty and osteoporosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007; 8:821-9.
57. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: A pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:2105-15.
58. Boonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Mesenbrink P et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int.* 2008; 74: 641-8.
59. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 86:421-435; Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 22:1479-91.
60. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: A European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011; 22:373-90.
61. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010; 25:2267-94.



62. Vestergaard P, Schwartz F, Renjmark L, Mosekilde L. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int.* 2011; 22:993-1001.
63. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2927-38.
64. Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3251-9.
65. Hansen KE, Swenson ED, Baltz B, Schuna AA, Jones AN, Elliott ME. Adherence to alendronate in male veterans. *Osteoporos Int.* 2008; 19:349-56.
66. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int.* 2004; 15:992-7.
67. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: Short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int.* 1999; 10:73-8.



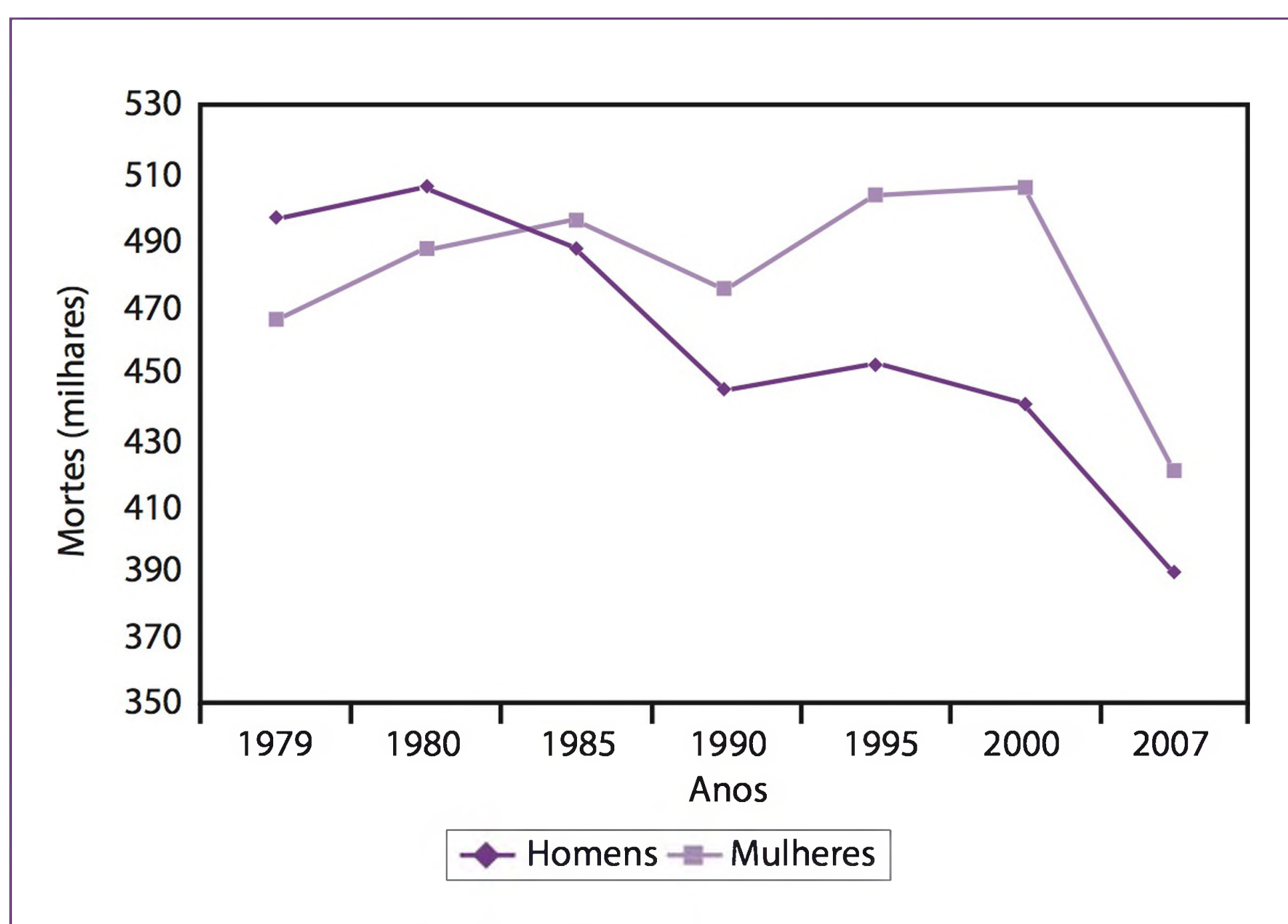
# Avaliação do risco cardiovascular no homem e na mulher

34

DANIEL ALEXANDRE BOTTINO  
ELIETE BOUSKELA  
RUTH CLAPAUCH

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morte em homens e mulheres adultos em países desenvolvidos. Nos EUA, representa um terço dos óbitos, superando todos os tipos de câncer reunidos, acidentes e doenças pulmonares. A grande maioria, 75% dos casos de morte cardiovascular (CV), é por doença coronariana, e 15% das ocorrências é por acidente vascular cerebral (AVC).<sup>1</sup> Graças a medidas de saúde pública desenvolvidas pelas autoridades americanas, o número absoluto de morte CV em homens vem diminuindo desde 1980, porém, em mulheres a mortalidade CV só começou a reduzir em 2000 e, atualmente, supera a masculina (Figura 34.1).



**FIGURA 34.1** Morte por DCV em homens e mulheres nos EUA no período entre 1979 e 2007. Fonte: National Center for Health Statistics, USA. In Roger VL *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics 2011. Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18-e209.



Da mesma forma, no Brasil, a DCV é a principal causa de morte em adultos, responsável por 29,4% dos óbitos em 2006, embora também tenha havido queda em comparação a 1999. A redução na mortalidade CV foi desigual, liderada pelas regiões Sul e Sudeste, enquanto no Norte e no Centro-Oeste os números ficaram estáveis e no Nordeste houve aumento.<sup>2</sup> Assim como nos EUA, os últimos levantamentos demonstram que no Brasil a mortalidade CV é maior em mulheres – 33% dos casos –, enquanto representam 26,7% das causas de óbito em homens. Porém, diferente do perfil americano, o AVC representou a maior parcela das mortes CV, seguido pelas doenças isquêmicas do coração, tanto em homens (31%) quanto em mulheres (32%).

Conhecer esta realidade, estar apto a quantificar seus fatores de risco e identificar suas manifestações mais precoces é fundamental para quem trata homens adultos e mulheres a partir da perimenopausa, de forma a detectar, controlar e prevenir patologias que levem à futura morbi-mortalidade CV.

## ■ FISIOPATOLOGIA

A aterosclerose pode iniciar-se na infância/adolescência, envolvendo em sua fisiopatologia vários fatores que interagem de forma complexa, diferente da visão antiga de uma doença decorrente do depósito anormal de lipídeos na parede vascular. Os portadores de fatores de risco CV já apresentam disfunção endotelial,<sup>3</sup> marcador mais precoce do processo aterosclerótico.

A inter-relação entre o desfecho final (isquemia miocárdica) e a aterosclerose obstrutiva de artérias coronárias epicárdicas está bem estabelecida e a angiografia coronária mostra relação entre severidade da lesão coronária e a sobrevida dos pacientes. O sistema arterial coronário compreende 3 compartimentos: a) proximal (artérias epicárdicas, com grande capacitância e baixa resistência ao fluxo de sangue); b) intermediário (pré-arteríolas, controladas por metabólitos produzidos no miocárdio cuja função é a manutenção da pressão) e c) distal [arteríolas intramurais, cuja função é manter o suprimento de sangue e o consumo de oxigênio ( $O_2$ )]. Assim, a circulação coronariana regula seu próprio fluxo de sangue na dependência do consumo de  $O_2$ , coordenando as resistências em diferentes sítios microvasculares, cada qual regulado por mecanismos distintos.<sup>4</sup>

Recentemente, estudos apontam para anormalidades na função/estrutura da microcirculação coronariana em diversas condições clínicas, sugerindo que essa disfunção contribua para a patogênese da isquemia miocárdica e que, talvez, sirva como alvo terapêutico. Não há ainda método que permita a avaliação direta da microcirculação coronariana *in vivo* em humanos. A medida quantitativa mais direta é feita por meio de médias do fluxo de sangue miocárdico por tomografia por emissão de pósitrons (PET), que permite o cálculo do fluxo de sangue por unidade de massa (mL/g). A reserva de fluxo é expressa pela razão entre o fluxo após estímulo com adenosina ou dipiridamol e o fluxo em repouso. Valores menores que 2,0 são considerados anormais.

O endotélio é o maior órgão do nosso organismo. Em 1980, Furchgott e Zawadzki<sup>5</sup> descobriram a existência do óxido nítrico (NO), uma das substâncias vasoativas mais importantes conhecidas, cuja ação ocorre em decorrência da ativação da guanilato ciclase, uma das enzimas necessárias para produção da guanosina monofosfato cíclica (cGMP) principal iniciadora do efeito vasodilatador.<sup>6</sup> Desde essa época, muitas funções foram atribuídas ao endotélio saudável. Assim, este órgão é responsável pela manutenção do tônus vascular por meio da produção de substâncias vasoconstritoras (endotelina, angiotensina



2 etc.) e vasodilatadoras (óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio etc.), com predomínio das últimas. Ele também controla a angiogênese e a proliferação celular, as respostas inflamatória e imunológica, a permeabilidade vascular e a trombólise, a adesão e a agregação plaquetárias, além de atenuar a oxidação lipídica. Diversas modificações do ambiente vascular – dislipidemias, Diabetes Mellitus (DM), obesidade, hipertensão arterial (HA) e outros – irão causar estresse oxidativo com posterior perda da função endotelial. Esta disfunção precede o desenvolvimento da aterosclerose clínica e ocorre quando efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos vasodilatadores com diminuição da biodisponibilidade do NO e de sua ação vaso-protetora com inflamação, lesões vasculares graves e trombose. A gravidade da disfunção endotelial correlaciona-se com maior incidência de eventos cardíacos em seguimento de 2 anos, e sua melhora está associada com maior sobrevida para pacientes com doença arterial coronária. A disfunção endotelial pode ser detectada em pacientes com fatores de risco CV e seus antecedentes, p. ex., mesmo apenas com resistência à insulina (RI), antes do diagnóstico de qualquer grau de intolerância à glicose. Há evidências que sugerem que a progressão da RI para o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é paralela à progressão da disfunção endotelial para a aterosclerose.

### ■ PROGRESSÃO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL PARA ATEROSCLEROSE: FASES DE ATEROSCLEROSE

A disfunção endotelial é a fase inicial do processo de aterosclerose. Quando a célula endotelial perde sua função, diminui a síntese do óxido nítrico, com prejuízo à vasodilatação. Aumenta a permeabilidade do endotélio aos constituintes do plasma, como as lipoproteínas de baixa densidade, favorecendo maior permanência destas em contato com a parede vascular, e ficando mais sujeitas à oxidação.<sup>7</sup>

Dislipidemias, DM, HA, tabagismo e excesso de peso são alguns dos precursores de estresse oxidativo, que afeta negativamente a função do endotélio vascular. Esses elementos causarão disfunção endotelial que poderá se manifestar precocemente como disfunção erétil e, no futuro, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência renal e doença vascular arterial periférica.

O processo de aterosclerose pode ser dividido em fases, de acordo com a história natural da doença, segundo a American Heart Association:<sup>8,9</sup>

- **Fase I:** A expressão da molécula de adesão vascular I (VCAM-1) pela superfície endotelial disfuncional é o passo inicial para a patogênese da aterosclerose. A maior expressão de moléculas de adesão pelo endotélio terá como consequências a atração de um número crescente de leucócitos, maior liberação de citocinas e recrutamento lipídico. A seguir, tem-se a migração de células musculares lisas da camada média para íntima, com ativação de macrófagos.
- **Fase II:** Tanto as células musculares lisas quanto os macrófagos fagocitam lipídios acumulados localmente, transformando-se nas células espumosas e formando as estrias gordurosas.
- **Fase III:** O processo continua com acúmulo de lipídios extracelulares e crescimento das células espumosas.
- **Fase IV:** Forma-se a placa de ateroma com acúmulo de outros elementos da matriz extracelular, colágeno, crescimento de células musculares lisas e centro composto por lipídio extracelular.



- **Fase V:** Placa fibro-ateromatosa composta por centro lipídico e regiões fibróticas com depósito de cálcio.
- **Fase VI:** Esta placa pode apresentar defeitos em sua superfície provocando hematomas e/ou hemorragias, sua ruptura com embolização e a formação de trombos.

Geralmente as fases I e II se iniciam na primeira década de vida, as fases III e IV a partir da terceira década de vida, e as fases V e VI a partir da quarta década de vida. As fases de I a III são clinicamente silenciosas, as fases IV e V podem ou não apresentar sinais e sintomas, e a fase VI geralmente apresenta quadro clínico evidente, principalmente quando há embolização e trombose.<sup>8,9</sup>

■ **Disfunção endotelial e disfunção erétil**

A disfunção erétil (DE) é uma doença bastante comum no mundo todo atingindo 150 milhões de homens, com previsão de alcançar mais de 300 milhões em 2025.<sup>10</sup> Trata-se de uma doença com prevalência crescente de acordo com a idade, podendo chegar a 60% em homens com 70 anos.<sup>11</sup> Homens com fatores de risco CV, como DM, HA ou tabagismo, têm mais chances de desenvolver DE.<sup>12</sup> Como a DE e as DCV partilham dos mesmos fatores de risco, pode-se pensar que a DE talvez esconda, de alguma forma, a doença vascular não visível. O elo comum de ligação entre a DE e o acometimento CV é a disfunção endotelial.

Evidência da forte correlação entre DE e desenvolvimento de DCV futura ocorreu por um estudo em homens acima de 55 anos, que foram avaliados aleatoriamente em 221 centros de prevenção do câncer de próstata dos Estados Unidos, a cada 3 meses, entre 1994 e 2003, em busca de DCV e DE.<sup>13</sup> Desde então, outros trabalhos têm apontado a DE como um preditor de doença arterial coronariana.<sup>14</sup>

■ **FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR**

Os fatores de risco CV podem ser classicamente divididos em modificáveis e não modificáveis (Tabela 34.1):

TABELA 34.1 Fatores de risco cardiovascular	
Não modificáveis	Modificáveis
<ul style="list-style-type: none"><li>• História familiar de 1º grau de DCV antes de 50 anos</li><li>• Gênero masculino ou mulher na pós-menopausa</li><li>• Idade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tabagismo</li><li>• Sobrepeso</li><li>• Hipertensão Arterial</li><li>• Diabetes Mellitus</li><li>• Dislipidemia</li><li>• Sedentarismo</li></ul>

■ **Fatores não modificáveis**

História Familiar de DCV em parente de 1º grau antes dos 50 anos aumenta o risco CV em 2 vezes nos homens e em 70% em mulheres.<sup>1</sup> A DCV em irmão de qualquer idade aumenta em 50% o risco tanto em homens quanto em mulheres.<sup>15</sup>



Quanto ao gênero, enquanto a taxa anual de eventos CV aumenta nos homens a partir dos 35 anos, nas mulheres, taxas comparáveis só ocorrem 10 a 15 anos mais tarde. A diferença em fatores de risco e eventos CV entre homens e mulheres é maior até os 45 anos, se estreitando com o avançar da idade. Presume-se que os estrógenos endógenos confirmam proteção CV à mulher antes da menopausa, o que é apoiado pelo maior risco de DCV observado nos casos de menopausa precoce.

Estudos avaliando o benefício CV da terapia hormonal (TH) demonstraram resultados conflitantes na dependência da idade das pacientes, tempo de menopausa e esquema terapêutico usado. Estudos observacionais evidenciaram risco de doença coronariana 56% menor em usuárias correntes de TH por 10 anos e risco 89% menor em ex-usuárias,<sup>16</sup> porém, estudos randomizados e em animais mostraram que, quando a TH era instituída mais de 10 anos após a menopausa – ou o seu equivalente em animais –, não havia benefício CV.<sup>17,18</sup>

Sabe-se que o estrógeno promove a produção de NO por sua ligação ao receptor *alfa* de estradiol no endotélio. O NO induz vasodilatação prolongada e efeitos antiateroscleróticos, como inibição de adesão monocitária, redução de proliferação e migração de músculo liso vascular, inibição de agregação plaquetária e redução da trombogênese.<sup>19</sup> Além da ação indireta pelo NO, o estrógeno também promove aumento do HDL, diminuição de fibrinogênio e da resistência insulínica. O efeito final – redução da progressão da aterosclerose – foi comprovado no WHI-CACS, um estudo randomizado duplo-cego, controlado com placebo, abrangendo 1.064 mulheres de 50 a 59 anos. As que usaram estrógenos por 7,4 anos mostraram evolução do escore de cálcio à tomografia computadorizada de coronárias significativamente menor ( $P=0,02$ ) comparado-se às randomizadas para placebo.<sup>20</sup> Por outro lado, sabe-se que o estrógeno aumenta o risco de trombose, especialmente quando usado por via oral, pois aumenta a protrombina e diminui a síntese hepática de anticoagulantes naturais, como a antitrombina e a proteína S. Existe também um favorecimento à síntese de metalomieloproteínases, especialmente a MM9. O efeito pró-trombótico pode ser prejudicial em fases de aterosclerose mais avançadas, onde existam placas instáveis.

Vale ressaltar que os diferentes progestógenos, quando associados ao estrógeno, terão efeitos metabólicos e cardiovasculares diferentes, baseados no seu perfil androgênico e glicocorticoide (ver capítulo 28), anulando ou reduzindo alguns dos benefícios dos estrógenos citados. A progesterona ou progestógenos não androgênicos nem glicocorticoides, considerados neutros, não prejudicam os benefícios CV dos estrógenos.

Em conclusão, apesar de o risco CV aumentar substancialmente após a menopausa, precoce ou normal, no momento, a TH não tem papel na prevenção primária nem secundária de doenças CV.

Ainda nesse quesito, estudos recentes apontam que fogachos precoces e/ou persistentes são mais comuns em mulheres com fatores de risco CV e podem representar alterações da modulação de tônus simpático/parassimpático que sinalizam quais mulheres têm maior risco de eventos CV adversos.<sup>21</sup>

Adicionalmente, um novo *guideline* da American Heart Association enumerou alguns fatores de risco CV específicos para mulheres, como depressão, lúpus, artrite reumatoide e complicações prévias na gravidez, como hipertensão e diabetes gestacional.<sup>22</sup> Além desses, sabe-se que contraceptivos orais associados a tabagismo e/ou HA, especialmente após os 35 anos, representam maior risco CV e de trombose.

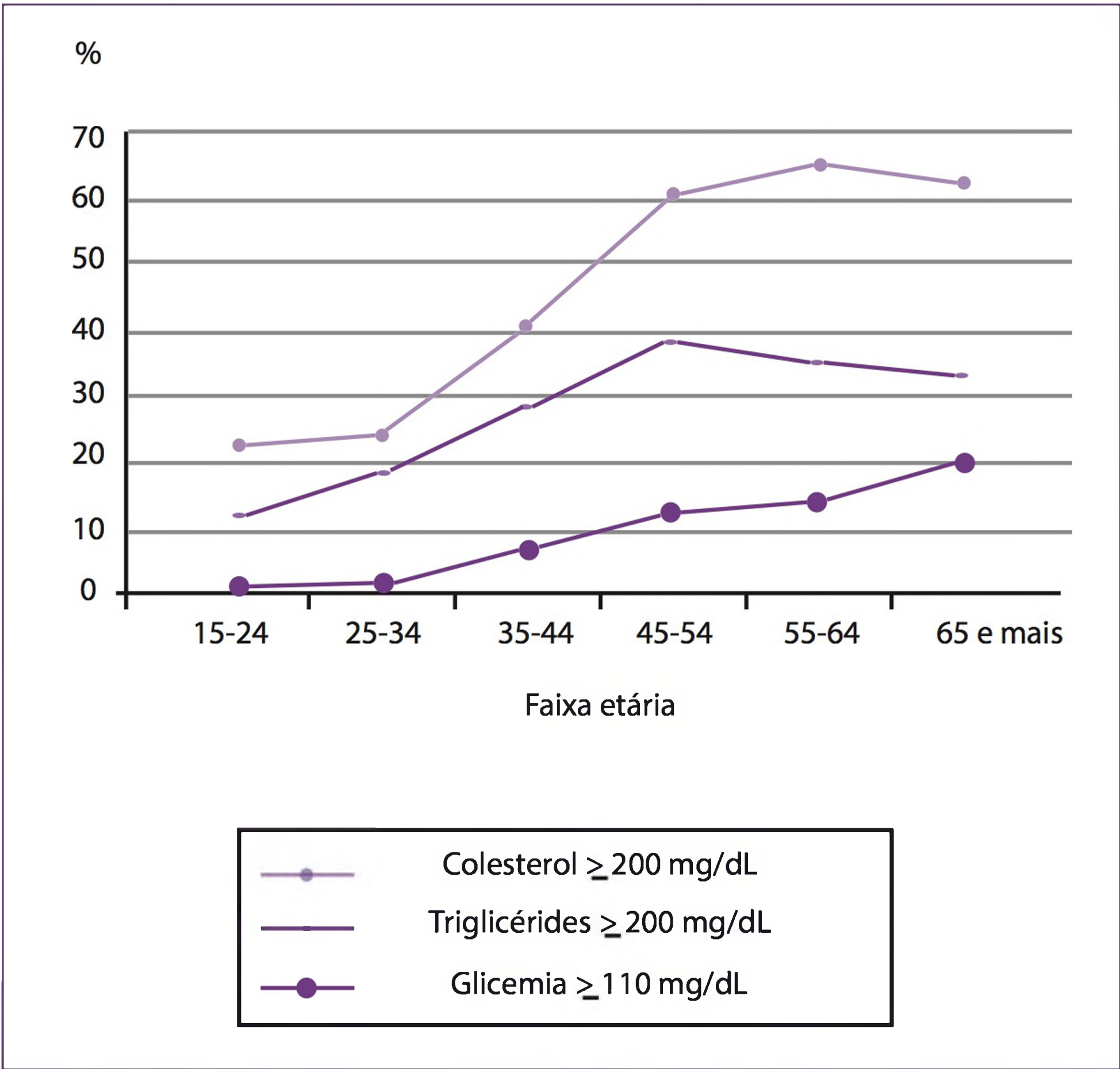


A mortalidade após um ataque cardíaco é maior em mulheres. Diversos fatores podem explicar esse maior risco de morte feminina após um evento CV, como artérias coronárias mais estreitas, falta de atenção ao fato de que uma mulher está sofrendo um IAM, levando à demora no atendimento, ou o fato de que mulheres têm ataques cardíacos em idade mais avançada que a dos homens, o que pode implicar em mais morbidades associadas.

Por sua vez, homens hipogonádicos têm maior prevalência de fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, DM2 e obesidade.<sup>23</sup> A testosterona influencia na composição corporal, regulando a transformação de células mesenquimais em células musculares ou adipócitos.<sup>24</sup> Além disso, aumenta a massa muscular e a síntese proteica, e já mostrou modular o número e a atividade de receptores de insulina, por efeito direto, na transcrição gênica e expressão de IRS-1 e GLUT-4, em diversos tecidos, como músculo, fígado e tecido adiposo.<sup>25</sup> Os efeitos dessa modulação de fatores de risco CV é tão maior quanto mais jovem é o paciente.

■ **Fatores modificáveis**

A prevenção e o tratamento dos fatores modificáveis devem ser realizados em qualquer época da vida. No entanto, vários estudos, inclusive um transversal com 3.375 indivíduos em Goiânia, têm evidenciado que dislipidemias, HA e hiperglicemia aumentam em muito sua incidência entre os 35 e 55 anos<sup>26</sup> (Figura 34.2). Essa é a época em que o médico deve prestar especial atenção na sua detecção precoce e no tratamento.



**FIGURA 34.2** Distribuição das prevalências de fatores de risco para DCV, por faixa etária, 2º inquérito. Iniciativa CARMEN. Distrito Leste, Goiânia (GO), 2004.



O tabagismo é a principal causa de morte evitável e de doenças em países em desenvolvimento. A nicotina é considerada o componente primário do tabaco que estabelece e mantém a dependência, apesar das consequências prejudiciais.<sup>27</sup> Apesar de os efeitos do tabaco em relação à saúde e de a capacidade viciante da nicotina serem bem conhecidos, somente nos Estados Unidos, mais de 4.500 adolescentes iniciam o hábito de fumar todos os dias.<sup>28</sup> Aproximadamente um terço da população mundial é constituído por fumantes, e a maioria iniciou o hábito de fumar durante a adolescência.<sup>29,30</sup> É importante lembrar que o tabagismo passivo também aumenta o risco CV.

A Síndrome Metabólica (SM), que atinge atualmente um terço da população americana e cuja incidência aumenta com a idade, é a associação de diversos fatores de risco para aterosclerose (DM, intolerância à glicose ou hiperglicemia de jejum, obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial), que ocorre cada vez mais cedo na vida e persiste na idade adulta. Diversos estudos têm apontado para um risco aumentado de SM quando há níveis baixos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), tanto no homem quanto na mulher,<sup>31</sup> especialmente em situações onde a SHBG se eleva fisiologicamente, como na idade avançada. A SHBG baixa favorece níveis mais elevados de andrógenos nas mulheres e níveis totais de testosterona menores nos homens. Os valores de SHBG sofrem influências ambientais, porém, também são geneticamente determinados. Foi demonstrado recentemente que a presença do polimorfismo rs6257 do gen da SHBG determina menores níveis plasmáticos desta proteína e que homens e mulheres portadores deste polimorfismo tiveram maior percentual e chance de desenvolver DM2, mesmo após ajuste para o índice de massa corporal (IMC) e a cintura.<sup>32</sup>

Embora possa haver influência genética, o aumento da prevalência mundial de obesidade é o fator ambiental determinante do incremento atual na incidência de SM, sendo a RI o denominador fisiopatológico comum que antecede as alterações citadas. Cada meia-unidade a mais no IMC aumenta significativamente o risco de SM em indivíduos com sobrepeso/obesidade. A hiperglicemia e a HA agravam a disfunção endotelial, mas considerando-se a SM como entidade única, podemos supor que mecanismos relacionados intrinsecamente à patogênese da RI estejam envolvidos no dano endotelial e microvascular nesses indivíduos. O desenvolvimento da aterosclerose é regulado por mecanismos inflamatórios, e a RI interfere nesta cascata. Portadores de SM têm maior risco para desenvolver DM2 e DCV e maior probabilidade de ter taxas de mortalidade CV e global aumentadas, independentemente de alterações na tolerância à glicose. O estudo multicêntrico Interheart,<sup>33</sup> que incluiu a população brasileira, demonstrou que dislipidemia, tabagismo, HA, diabetes, obesidade abdominal, fatores psicossociais, baixo consumo de frutas e vegetais, álcool e sedentarismo são responsáveis por mais de 90% dos casos de IAM em ambos os sexos, em todas as regiões estudadas. Todos esses fatores de risco são modificáveis, e os autores sugerem medidas de prevenção baseadas em intervenções factíveis e semelhantes para todas as populações estudadas.

O DM2, um dos componentes da SM, é uma síndrome de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de glicídios, lipídeos e proteínas decorrentes da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos adiante da RI. Em longo prazo, há danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos. A causa mais frequente de mortalidade desses pacientes é a DCV. Como diagnóstico primário, é a 6ª causa mais frequente de internação, contribui significativamente (30% a 50%) para cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, AVC e HA. A DM2 representa 30% dos pacientes



internados em Unidades Coronarianas Intensivas, com dor precordial, 26% dos que ingressam em programas de diálise e é a principal causa de amputação de membros inferiores. A maioria dos pacientes diabéticos tem sobrepeso/obesidade e a perda de peso é parte essencial do tratamento.

Um em cada 3 americanos adultos tem HA, definida como PA sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou PA diastólica  $\geq 90$  mmHg. Dentre os hipertensos americanos, 20% desconhecem essa condição, 71% usam medicação e apenas 48% têm seus níveis tensionais controlados. Nos Estados Unidos, mais homens do que mulheres têm HA até os 45 anos; dos 45 aos 64 anos o percentual é equivalente e, após os 64 anos, as mulheres superam os homens. A hipertensão é 2 a 3 vezes mais comum em mulheres que usam contraceptivos orais, especialmente nas obesas e com mais idade.<sup>34</sup>

Na SM, na HA, na DM2 e na obesidade há um aumento de marcadores inflamatórios que caracteriza um estado de inflamação crônica subclínica. Há elevação plasmática da proteína C reativa (PCR), marcador de atividade inflamatória sistêmica – pacientes com PCR elevado apresentam maior incidência de DCV. A ação inflamatória de moléculas envolvidas no rolamento (selectinas) e na adesão (ICAM-1 e VCAM-1) de leucócitos ao endotélio promove a entrada destes na parede do vaso, iniciando o processo aterogênico. O processo inflamatório responsável pelo surgimento e a manutenção da aterosclerose pode também causar a ruptura da placa aterosclerótica e precipitar complicações trombóticas agudas. Adipocinas, TNF- $\alpha$ , interleucina 6 (IL-6) e resistina são secretadas pelo tecido adiposo e têm grande potencial inflamatório. O TNF- $\alpha$  contribui para a RI e a disfunção endotelial, reduz a biodisponibilidade do NO e impede a vasodilatação endotélio-dependente em animais e humanos. A adiponectina tem efeito anti-inflamatório, protege a parede vascular, aumenta a produção de NO e inibe a ação do TNF- $\alpha$ . A hipoadiponectinemia está relacionada com a disfunção endotelial em indivíduos com intolerância à glicose, diabéticos, obesos e hipertensos.

O estresse oxidativo está associado à RI em modelos experimentais e em humanos e pode influenciar na sua patogênese. As principais fontes formadoras de espécies reativas de O<sub>2</sub> no endotélio são as vias enzimáticas da NADPH oxidase e da NO sintase (eNOS) desacoplada. Nos vasos, o íon superóxido reage com o NO formando peroxinitrito, espécie reativa de nitrogênio altamente deletéria ao endotélio, relacionada à disfunção endotelial e ao desacoplamento da eNOS, que determina a produção adicional de superóxido e a perpetuação da disfunção endotelial.

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), cuja prevalência ajustada à idade é de 12%, é a expressão dos efeitos da aterosclerose nas artérias dos membros inferiores, reconhecida também como marcador de aterosclerose em artérias coronárias e carótidas. O sintoma mais frequente é a claudicação intermitente, avaliada pela distância de marcha. Nos portadores de DAOP, 5% a 10% desenvolvem isquemia crítica e necessitam de amputação ou revascularização do membro acometido. A classificação de Fontaine estabelece 4 classes funcionais, em que as classes III e IV representam quadro clínico de isquemia crítica do membro. A fluxometria com Doppler pode ser feita à beira do leito, em regime ambulatorial, com equipamento portátil. O índice tornozelo-braço (ITB) é calculado pelo quociente pressão sistólica maleolar e maior pressão braquial, e um resultado  $< 0,95$  caracteriza a presença de DAOP. Três grandes regiões anatômicas são acometidas por aterosclerose nos membros inferiores: aorto-ilíaca, femoro-poplítea e troncos infrapatelares. O eco-Doppler identifica o grau de obstrução, avalia a parede e identifica a presença de calcificação e de circulação colateral.



Quanto ao sedentarismo, vários estudos demonstraram que a atividade física vigorosa, frequente e recente reduziu o risco de AVC em 14% a 18% em homens,<sup>35,36</sup> enquanto em mulheres, os resultados foram discordantes, sendo descritas reduções de 20% a 40% ou redução alguma.<sup>37</sup>

A presença ou não de fatores de risco CV modificáveis aos 50 anos tem sido utilizada para quantificar o risco futuro de doença e a expectativa de vida. Quando se comparou a ausência de qualquer fator de risco CV clássico aos 50 anos (HA, tabagismo, colesterol maior que 240 mg/dl ou diabetes) com a presença de 2 destes fatores, verificou-se o risco de eventos CV por toda a vida (*lifetime risk*) de apenas 5,2% *versus* 68,9% em homens e 8,2% *versus* 50,2% em mulheres. Além disso, as pessoas saudáveis aos 50 anos tiveram expectativa de vida mais elevada – de 10 ou mais anos.<sup>38</sup>

## ■ RISCO CARDIOVASCULAR: ESCALA DE FRAMINGHAM E DIRETRIZES SHAPE

Diversos pesquisadores pelo mundo têm criado modelos de cálculos de risco de desenvolvimento de doença isquêmica coronariana (DIC) nos últimos 20 anos. Nenhum deles ainda contempla toda a complexidade de interações entre os fatores de risco CV envolvidos. Embora esses sejam conhecidos, também devem ser consideradas mudanças de características populacionais no decorrer dos anos. Atualmente, há maior envelhecimento da população e crescimento da prevalência de obesidade em caráter epidêmico nos Estados Unidos, sendo acompanhado pelo mundo, fato que não existia há 30 ou 40 anos.<sup>39</sup>

### ● Escala de Framingham

A Escala de Risco de Framingham foi desenvolvida nos Estados Unidos, a partir de um estudo populacional na cidade de Framingham, Massachusetts, com recursos da National Heart Institute há mais de 50 anos.<sup>40</sup> Foram recrutados cerca de 5 mil habitantes de ambos os sexos, sem doença cardíaca conhecida, que foram acompanhados ao longo de vários anos com exames clínicos e laboratoriais, sendo gerada uma escala com uso de variáveis simples, frequentemente usadas na prática clínica diária. Este estudo prospectivo permitiu a estratificação do risco CV, bem como o cálculo da probabilidade de ocorrer um evento coronariano após 10 anos.

Esta escala ainda é muito utilizada apesar de apresentar limitações, como ausência de análise de outros fatores como fibrinogênio, efeito do exercício físico, obesidade ou proteína C reativa. Quanto ao sexo, até a menopausa, a Escala de Framingham superestima o risco CV para mulheres, uma vez que não considera o fator protetor CV exercido pelo estrógeno.

As Tabelas 34.2 a 34.7 mostram os parâmetros para o cálculo de risco para 10 anos pela Escala de Framingham para homens e mulheres, respectivamente, baseado no artigo de Wilson *et al.* de 1998, publicado pela revista *Circulation*,<sup>41</sup> em que várias tabelas são consultadas com pontuações sobre idade, LDL-C, colesterol livre (COL) total, HDL-C, PA e presença de diabetes ou tabagismo. Seis passos deverão ser preenchidos. Deve-se optar por pontos do colesterol total ou LDL-C, não se podendo usar critérios diferentes nos 6 passos avaliados. Após o preenchimento dos passos, realiza-se o somatório de todos os campos preenchidos. O total encontrado é comparado com a tabela seguinte, que mostra diversas pontuações com LDL-C ou colesterol como referência e seus riscos individuais de desenvolvimento de doença coronariana após 10 anos. A última tabela de cada grupo revela a média de risco de acordo com a faixa etária. Assim, ao dividirmos o percentual encontrado na Tabela 34.3 pelo da Tabela 34.4, calculamos a estimativa de risco relativo.



TABELA 34.2 Cálculo da Escala de Framingham para estimativa de risco de doença coronariana após 10 anos em homens											
PASSO 1										Valor	
Idade	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74		
LDL pontos ou COL pontos	-1	0	1	2	3	4	5	6	7		
PASSO 2											
LDL-C (mg/dL)	<100		100-129		130-159	160-190		≥ 190			
LDL-C (mmol/L)	< 2,59		2,60-3,36		3,37-4,14	4,15-4,92		≥ 4,92			
Pontos	-3		0		0	1		2			
ou											
Colesterol (mg/dL)	< 160		160-199		200-239	240-279		≥ 280		ou	
Colesterol (mmol/L)	< 4,14		4,15-5,17		5,18-6,21	6,22-7,24		≥ 7,25			
Pontos	-3		0		1	2		3			
PASSO 3											
HDL-C (mg/dL)	< 35		35-44		45-49		50-59		≥ 60		
HDL-C (mmol/L)	< 0,90		0,91-1,16		1,17-1,29		1,30-1,55		≥ 1,56		
LDL pontos	2		1		0		0		-1		
ou											
Colesterol pontos	2		1		0		0		-2		ou

Continua



Continuação da Tabela 34.2

PASSO 4					
Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica → < 80	80-84	85-89	90-99	≥ 100
< 120	0				
120-129		0			
130-139			1		
140-159				2	
≥ 160					3
PASSO 5					
Diabetes mellitus	Sim			Não	
LDL-C ou colesterol pontos	2			0	
PASSO 6					
Tabagismo	Sim		Não		
LDL-C ou colesterol pontos	2		0		
					Total geral



**TABELA 34.3** Determinação de risco de doença coronariana após 10 anos, de acordo com a pontuação da Escala de Framingham

Risco de DIC			
LDL-C pontos	10 anos risco de DIC	COL pontos	10 anos risco DIC
< -3	1%		
-2	2%		
-1	2%	< -1	2%
0	3%	0	3%
1	4%	1	3%
2	4%	2	4%
3	6%	3	5%
4	7%	4	7%
5	9%	5	8%
6	11%	6	10%
7	14%	7	13%
8	18%	8	16%
9	22%	9	20%
10	27%	10	25%
11	33%	11	31%
12	40%	12	37%
13	47%	13	45%
≥14	≥56%	≥14	≥53%

COL = colesterol total; DIC= doença isquêmica coronariana.



TABELA 34.4 Distribuição de risco médio por faixa etária em homens

Risco comparativo			
Idade (anos)	Média 10 anos risco de DIC	Média 10 anos risco de DIC rígido*	Média 10 anos baixo risco de DIC **
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

COL= colesterol total; DIC= doença isquêmica coronariana.  
\* Risco de DIC rígido exclui angina pectoris.  
\*\* Baixo risco é considerado para pessoa da mesma idade quando pressão arterial é ótima (PA 120x80mmHg), LDL-c = 100-129 mg/dl ou colesterol = 160-199 mg/dl, HDL-C = 45 mg/dl para homens, não fumante e não diabético.



**TABELA 34.5** Cálculo da Escala de Framingham para estimativa de risco de doença coronariana após 10 anos para mulheres

PASSO 1										Valor	
Idade	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74		
LDL pontos ou COL pontos	-9	-4	0	3	6	7	8	8	8		
PASSO 2											
LDL-C (mg/dL)	<100		100-129		130-159		160-190		≥ 190		
LDL-C (mmol/L)	< 2,59		2,60-3,36		3,37-4,14		4,15-4,92		≥ ,92		
Pontos	-2		0		0		2		2		
ou											
Colesterol (mg/dL)	< 160		160-199		200-239		240-279		≥ 280		ou
Colesterol (mmol/L)	< 4,14		4,15-5,17		5,18-6,21		6,22-7,24		≥ 7,25		
Pontos	-2		0		1		1		3		
PASSO 3											
HDL-C (mg/dL)	< 35		35-44		45-49		50-59		≥ 60		
HDL-C (mmol/L)	< 0,90		0,91-1,16		1,17-1,29		1,30-1,55		≥ 1,56		
LDL pontos	5		2		1		0		-2		
ou											
Colesterol pontos	5		2		1		0		-3		

Continua



Continuação da Tabela 34.5

PASSO 4											
Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica → < 80		80-84		85-89		90-99		≥ 100	
< 120		-3									
120-129				0							
130-139						0					
140-159								2			
≥ 160										3	
PASSO 5											
Diabetes mellitus				Sim			Não				
LDL-C ou colesterol pontos				4			0				
PASSO 6											
Tabagismo				Sim			Não				
LDL-C ou colesterol pontos				2			0				
										Total geral	



**TABELA 34.6** Determinação de risco de doença coronariana após 10 anos, de acordo com a pontuação da Escala de Framingham nas mulheres

RISCO DE DIC			
LDL-C pontos	10 anos risco de DIC	COL pontos	10 anos risco DIC
< -2	1%	< -2	1%
-1	2%	-1	2%
0	2%	0	2%
1	2%	1	2%
2	3%	2	3%
3	3%	3	3%
4	4%	4	4%
5	5%	5	4%
6	6%	6	5%
7	7%	7	6%
8	8%	8	7%
9	9%	9	8%
10	11%	10	10%
11	13%	11	11%
12	15%	12	13%
13	17%	13	15%
14	20%	14	18%
15	24%	15	20%
16	27%	16	24%
≥17	≥32%	≥17	≥27%

COL = colesterol total ; DIC = doença isquêmica coronariana.

Iremos utilizar um exemplo prático: Paciente, *sexo masculino*, 60 anos, é diabético, tabagista há menos de 1 ano, com PA 140x85 mmhg, colesterol total 240 mg/dL, LDL-C 130 mg/dL e HDL-C 34 mg/dL. Como o paciente é do sexo masculino, usaremos a Tabela 34.2:

- **Passo 1:** idade 60 = 5 pontos
- **Passo 2:** colesterol total 240 = 2 pontos
- **Passo 3:** HDL-C 34 = 2 pontos
- **Passo 4:** PA 140x85 = 2 pontos (deve-se considerar a pontuação mais elevada quando os pontos das pressões sistólicas e diastólicas não coincidirem)



TABELA 34.7 Distribuição de risco médio por faixa etária nas mulheres

Risco comparativo			
Idade (anos)	Média 10 anos risco de DIC	Média 10 anos risco de DIC rígido *	Média 10 anos baixo risco de DIC **
30-34	< 1%	< 1%	< 1%
35-39	< 1%	< 1%	1%
40-44	2%	1%	2%
45-49	5%	2%	3%
50-54	8%	3%	5%
55-59	12%	7%	7%
60-64	12%	8%	8%
65-69	13%	8%	8%
70-74	14%	11%	8%

\*Risco de DIC rígido exclui angina pectoris.  
\*\* Baixo risco é considerado para pessoa da mesma idade quando a pressão arterial é ótima (PA = 120x80 mmHg), LDL-C = 100-129 mg/dL ou colesterol = 160-199 mg/dl, HDL-C = 55 mg/dL para mulheres, não fumantes e não diabéticas.  
COL = colesterol total; DIC = doença isquêmica coronariana.

- **Passo 5:** diabetes sim = 2 pontos
- **Passo 7:** tabagismo sim = 2 pontos.

A pontuação total será 5 + 2 + 2 + 2 + 2 + 2 = 15. Ao olhar a Tabela 34.3, encontramos como risco individual (observe a coluna do colesterol, pois, foi este critério usado neste exemplo) ≥ 53%. Para obter risco relativo, dividimos 53% por 21% (risco médio por idade, Tabela 34.4), dando o total de 2,52. Ao observarmos a Tabela 34.4, podemos notar que há presença de 2 colunas, em que é desconsiderada a presença de angina pectoris ou paciente apresenta baixo risco por possuir parâmetros clínicos e laboratoriais ótimos.

■ Diretrizes SHAPE

Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) é uma força-tarefa composta por profissionais da área de saúde, voluntários, para criar métodos que tentem diminuir o IAM no mundo.<sup>42</sup>

Em 2006, o grupo SHAPE publicou novas diretrizes para triagem de pessoas assintomáticas quanto ao risco de desenvolver DIC. Em resumo, este guia é preconizado para homens entre 45 e 75 anos e mulheres de 55 a 75 anos, assintomáticos do ponto de vista CV, para detectar e tratar aterosclerose subclínica. Medidas do escore de calcificação da artéria coronária (CACS), com visualização por tomografia computadorizada e aferição de espessura médio-intimal (EMI) ou placa de ateroma em carótida, detectada por ultrassom, são capazes de mostrar evidências da presença e da extensão da aterosclerose. Assim,



a partir desses 2 exames podemos estratificar o risco CV em vários níveis, desde baixo até altíssimo risco. Quanto maior o risco, maior a vulnerabilidade da placa de ateroma, com possibilidade de fragmentação e consequente trombose e infarto. Atualmente, a American Heart Association e a The American College of Cardiology incorporaram alguns métodos descritos no projeto SHAPE, elevando os níveis de recomendação para o uso de métodos de imagem não invasivos para estudo da aterosclerose subclínica.<sup>43,44</sup> Dessa forma, reforça-se a importância das diretrizes SHAPE para estratificação de risco CV.

A Figura 34.3 (na página 514) mostra o fluxograma para a triagem de pacientes assintomáticos para a classificação em diferentes categorias de risco CV.

Espera-se ajudar os profissionais de saúde, a partir do uso da Escala de Framingham e das diretrizes SHAPE, na prevenção primária da DCV na nossa população.

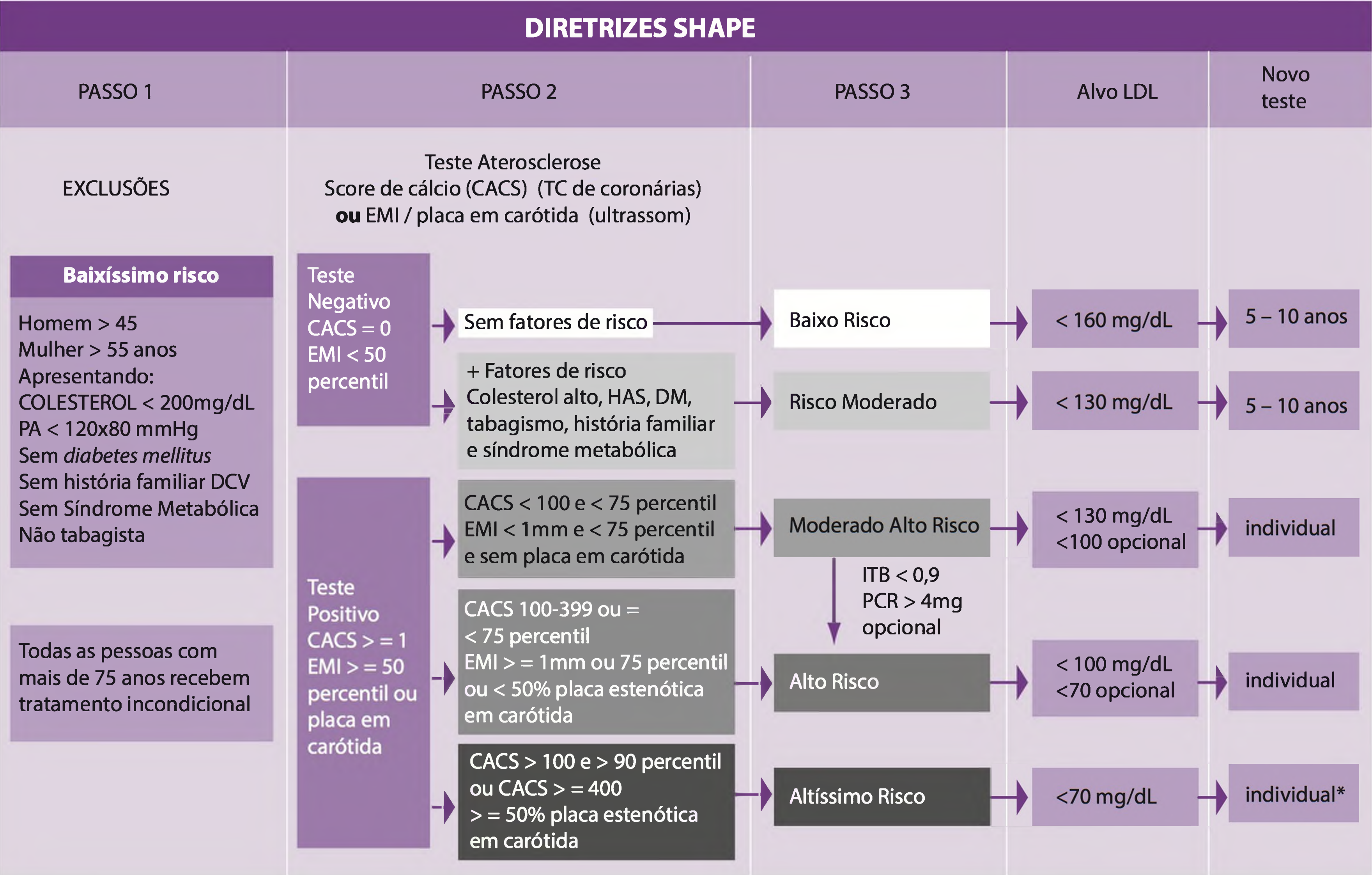
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics. 2011. Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: e18-e209.
2. Ministério da Saúde: Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. II-Série G edition. Distrito Federal, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. 2009; pp 1-416.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340:1111-5.
4. Chilian WM: Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*. 1997; 95:522-8.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288:373-6.
6. Cooke JP. The endothelium: A new target for therapy. *Vasc Med*. 2000; 5:49-53.
7. Marx N, Grant PJ. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: The lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4:82-3.
8. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler.Thromb*. 1994; 14:840-56.
9. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:1512-31.
10. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU.Int*. 1999; 84:50-6.
11. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994; 151:54-61.
12. Esposito K, Giugliano D: Obesity, the metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Int J Impot Res*. 2005; 17:391-8.
13. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005; 294:2996-3002.
14. Pohnholzer A, Temml C, Obermayr R et al. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur Urol*. 2005; 48:512-8.
15. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*. 2005; 294:3117-23.
16. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med*. 2001; 135:1-8.
17. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297:1465-77.



18. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT: Lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51:64-74.
19. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999; 340:1801-11.
20. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007; 356:2591-602.
21. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric*. 2011; 14:535-6.
22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women. 2011. Update: A guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1404-23.
23. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006; 60:762-9.
24. Singh R, Artaza JN, Taylor WE et al. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3T3-L1 cells: Nuclear translocation of androgen receptor complex with beta-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical Wnt signaling to down-regulate adipogenic transcription factors. *Endocrinol*. 2006; 147:141-54.
25. Muthusamy T, Dhevika S, Murugesan P et al. Testosterone deficiency impairs glucose oxidation through defective insulin and its receptor gene expression in target tissues of adult male rats. *Life Sci*. 2007; 81:534-42.
26. Carnelosso ML, Barbosa MA, Porto CC, Silva SA, Carvalho MM, Oliveira ALI. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). *Ciências da Saúde Coletiva* 15(suppl 1). 2010; 1073-1080.
27. Stolerma IP, Shoaib M: The neurobiology of tobacco addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 1991; 12:467-73.
28. Gilpin EA, Choi WS, Berry C et al. How many adolescents start smoking each day in the United States? *J Adolesc Health*. 1999; 25:248-55.
29. Mansvelder HD, McGehee DS: Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol*. 2002; 53:606-17.
30. Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron*. 2002; 33:905-19.
31. Brand JS, van dT, I, Grobbee DE et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011; 40:189-207.
32. Ding EL, Song Y, Manson JE et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009; 361:1152-63.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206-52.
35. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke*. 1998; 29:2049-54.
36. Lee IM, Hennekens CH, Berger K et al. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke*. 1999; 30:1-6.
37. Sattelmair JR, Kurth T, Buring JE et al. Physical activity and risk of stroke in women. *Stroke*. 2010; 41:1243-50.
38. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113:791-8.
39. Lauer MS: Advancing cardiovascular research. *Chest*. 2012; 141:500-5.
40. DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations. Health*. 1951; 41:279-81.
41. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
42. Shah PK: The SHAPE paradigm: A commentary. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3:106-9.
43. Naghavi M, Falk E, Hecht HS et al. The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline. *Crit Pathw Cardiol*. 2006; 5:187-90.
44. Falk E, Shah PK. The SHAPE guideline: Ahead of its time or just in time? *Curr Atheroscler Rep*. 2011; 13:345-52.





**FIGURA 34.3** Fluxograma baseado e modificado a partir das diretrizes do First Screening for Heart Attack Prevention and Education - SHAPE. Devem ser seguidos os passos de 1 a 3 para tomada de decisão. O passo 1 exclui pacientes que não precisem fazer os exames por serem considerados de baixíssimo risco ou por idade avançada, que já pressupõe aterosclerose subclínica, sem necessidade de realizar exames de imagem confirmatórios\*. Para os pacientes classificados em altíssimo risco, deve ser realizado o teste de isquemia miocárdica (ergometria). Com o resultado do teste positivo, será realizada angiografia seguida de acompanhamento de diretrizes preexistentes. Com teste negativo, mantém-se como alvo LDL de 70 mg/dL e novo teste individualizado.

CACS: score de cálcio da artéria coronária; EMI: espessamento médio-intimal de artéria carótida; ITB: índice tornozelo braquial; PCR: proteína C reativa.



# Esteroides sexuais e câncer ginecológico

ROGÉRIO BONASSI MACHADO  
ANA CAROLINA MARCHESINI DE CAMARGO

## INTRODUÇÃO

Em 2008, mais de 6 milhões de casos de câncer na mulher foram diagnosticados em todo o mundo, sendo que 56% ocorreram em países em desenvolvimento.<sup>1</sup> O câncer de mama, com 1,3 milhão, é a primeira neoplasia diagnosticada na mulher, seguida do carcinoma do colo uterino, do carcinoma endometrial e do câncer ovariano, com cifras atingindo 529, 287 e 225 mil novos casos ao ano, respectivamente.<sup>1</sup> Embora a incidência e mortalidade do câncer do colo uterino, do endométrio e do ovário sejam elevadas, outros tumores genitais são raros.

Os efeitos biológicos dos estrógenos, progestógenos e andrógenos podem ser identificados na neoplasia mamária e também em praticamente todos os tumores genitais. No entanto, a associação entre o ambiente hormonal e a neoplasia nem sempre é estabelecida: entre os tumores genitais, o carcinoma endometrial é o único com evidências comprovadas da participação hormonal. O tumor ovariano, por sua vez, tem relação intrigante com os esteroides sexuais, uma vez que a utilização de contraceptivos orais reduz sua incidência, o mesmo não ocorrendo com a terapia de reposição hormonal (TH) na pós-menopausa. O câncer do colo uterino, cujo aparecimento é intrinsecamente relacionado com o vírus do papiloma humano (HPV), tem pouca relação com os hormônios sexuais, embora se descrevam alterações no ciclo celular do vírus em resposta a estrógenos e progestógenos. Do mesmo modo, parece haver discreta relação entre os tumores da vagina, da vulva e os esteroides sexuais.

A participação dos hormônios sexuais na gênese dos tumores ginecológicos é discutida há tempos. Hoje se reconhecem interações entre estrógenos, progesterona, progestógenos e andrógenos entre as diversas neoplasias genitais, em maior ou menor grau, por meio de estudos que focalizam mecanismos moleculares de atuação, incluindo a expressão de oncogenes, que apontam para possíveis inter-relações, nem sempre confirmadas por estudos epidemiológicos.

A maior parte dos estudos que aborda o assunto sob a ótica clínica provém de dados da utilização de contraceptivos orais combinados (COC) e da TH no climatério.

Neste capítulo, serão abordados os principais aspectos referentes à interação entre os esteroides sexuais e os tumores malignos do trato genital e da mama feminina.



## ■ CÂNCER DE COLO UTERINO

O câncer do colo uterino tem incidência cerca de 2 vezes maior em países em desenvolvimento, quando comparado aos mais desenvolvidos.

### IMPORTANTE

Com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, o câncer do colo do útero é o 2º tipo de câncer ginecológico mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano.

No Brasil, o risco estimado é de 19 casos para cada 100 mil mulheres, com pico de sua incidência entre 45 e 49 anos.<sup>2</sup>

O câncer de colo uterino é uma neoplasia cuja etiologia está intimamente ligada à infecção pelo HPV.<sup>3</sup> Entretanto, nem todas as mulheres infectadas pelo HPV oncogênico desenvolvem o carcinoma cervical. Além disso, mesmo as pacientes que apresentam a neoplasia, levam anos para desenvolvê-la, o que sugere a existência de cofatores associados à carcinogênese. Existem 2 mecanismos básicos que previnem a replicação de células geneticamente alteradas: a apoptose e a senescência celular. Em lesões intra-epiteliais precursoras e no câncer do colo uterino, a expressão dos genes que controlam esses mecanismos está aumentada e sofreu mutação.<sup>4</sup>

Não existem evidências de que o uso de contraceptivos orais aumente a taxa de infecção pelo vírus, porém seu uso aumenta o risco de desenvolver um câncer cervical proporcionalmente ao tempo de exposição ao uso de COC.<sup>5-7</sup> O uso de contraceptivo oral parece seguro por menos de 5 anos; entre 5 e 9 anos, há aumento do risco relativo em 2,8 vezes, e o seu uso prolongado por 10 anos ou mais pode aumentar o risco de desenvolvimento do câncer cervical em até 4 vezes em pacientes portadoras do HPV.<sup>8,9</sup>

Estudos *in vitro* sugerem que tanto o estrógeno quanto a progesterona aumentam a expressão de alguns genes virais e estimulam a proliferação das células do epitélio cervical, por meio de receptores hormonais, no próprio genoma viral integrado à célula humana.<sup>5</sup> Estudos em ratos sugerem que o estrógeno induz o surgimento de carcinomas cervicais na presença de deleções do gene p53, que é responsável pelos mecanismos de apoptose celular. Nesses ensaios, observa-se que, na presença dos oncogenes E6 e E7, encontrados nos HPV de alto risco, há diminuição do tempo de latência até o surgimento do carcinoma, e os tumores frequentemente têm tipos histológicos e comportamento mais agressivos.<sup>10</sup>

Desconsiderando os efeitos de iniciação e promoção da atividade carcinogênica, o uso do COC, oral ou não oral, pode induzir à prática sexual desprotegida, que constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, por aumentar a exposição ao HPV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Em uma população onde a maioria das mulheres referia atividade sexual sem uso de preservativo, estudo comparando a presença das lesões precursoras do câncer do colo uterino e o uso de contraceptivos hormonais demonstra esse sinergismo. Mesmo na vigência da contracepção injetável à base de progestógeno (acetato de medroxiprogesterona – AMP), houve aumento do risco do surgimento do câncer de colo uterino.<sup>11</sup> Estudos que ajustaram suas amostras para fatores que poderiam influenciar no surgimento do câncer do colo uterino, como o tabagismo, número de parceiros sexuais



e atividade sexual desprotegida, também evidenciaram risco relativo crescente com o tempo de exposição ao contraceptivo hormonal.<sup>12</sup>

Apesar das evidências, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que o número de casos de câncer de colo uterino associado ao uso do contraceptivo hormonal é aparentemente pequeno e, por isso, não recomenda a suspensão dessa medicação na vigência de infecção pelo HPV. Considera também que a maioria dos casos de câncer cervical pode ser evitada por meio de exames de *screening*, como a citologia cervicovaginal.<sup>9</sup>

Quanto à TH no climatério, não existem evidências da interação entre os hormônios utilizados e o câncer do colo uterino.

## ■ CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O câncer de endométrio, também conhecido como câncer do corpo uterino, tem incidência e taxas de mortalidade muito variáveis em todo o mundo. Considerando apenas os tumores do trato genital feminino, o câncer de endométrio é o mais frequente em países desenvolvidos e o 2º mais comum em países em desenvolvimento. Estima-se que seja a 7ª neoplasia maligna atuante no mundo, com aproximadamente 190 mil casos novos. Países desenvolvidos, como o Canadá, têm incidência média de 15 casos a cada 100 mil mulheres, acentuadamente aumentada após os 40 anos e com tendência a um declínio após os 75 anos. Existem 2 tipos distintos de câncer de endométrio. O tipo I é associado a ambiente predominantemente estrogênico e responde a tratamento hormonal. Com tipo histológico favorável (endometrióide) e alta expressão dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona, se desenvolve a partir de hiperplasia do endométrio. O tipo II não está associado à exposição estrogênica e origina-se de endométrio atrófico, habitualmente em mulheres mais idosas. Opostamente ao tipo I, tem pior prognóstico e não é influenciado pelo ambiente hormonal.<sup>13</sup>

O surgimento do câncer de endométrio tipo I é influenciado por fatores reprodutivos e hormonais. Sendo evidência da influência hormonal nessa patologia, o advento de certos medicamentos com ação sobre os moduladores seletivos do receptor do estrógeno (SERM), para tratamento do câncer de mama, tem aumentado o risco de desenvolver um carcinoma de endométrio. A obesidade também constitui fator que aumenta de 2 a 5 vezes o risco de neoplasia endometrial. Mulheres obesas tendem a aumentar seus níveis de estrógeno, fruto da conversão periférica no tecido adiposo. Além disso, essas pacientes habitualmente apresentam ciclos anovulatórios, diminuindo a produção endógena de progesterona e aumentando a secreção ovariana de andrógenos, os quais são periféricamente convertidos em estrógeno.<sup>13</sup> Dessa forma, essas mulheres são bombardeadas por estímulo estrogênico contínuo, sem a ação antagônica de progesterona em doses adequada. No passado, um aumento na prevalência do câncer de endométrio foi observado com o uso de TH, sejam elas de reposição ou mesmo de contracepção, sem a ação antagonista da progesterona em doses adequadas.

O estrógeno aumenta a atividade mitótica das células endometriais, enquanto a progesterona reduz essa atividade por meio da diminuição do número de receptores para estrógeno, da elevação da produção de metabólitos inativadores do estrógeno e de mecanismos de indução da diferenciação celular. Não existem evidências de que as doses usuais de estrógenos sejam carcinogênicas, mas sabe-se que o aumento da atividade mitótica induzida pelo estrógeno eleva a probabilidade de ocorrência de



mutações genéticas, provavelmente pela ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumores.<sup>13</sup>

Mulheres usuárias de COC têm propensão a câncer de endométrio consistentemente diminuído.<sup>5-7</sup> Esse risco é menor quanto mais longo for o período de uso do medicamento, e seu fator protetor pode durar até 15 anos após a interrupção do uso. Existem controvérsias se há diferença no grau de proteção com relação à dose do contraceptivo, mas aparentemente o resguardo é maior em mulheres que usam baixa dose de estrógeno e altas doses de progestógeno.<sup>5</sup> Esse benefício provavelmente é resultado da ação antiproliferativa e atrófica sobre o endométrio. Com relação ao uso de terapia de reposição ou TH no período climatérico ou pós-menopausa, o risco de câncer de endométrio é inversamente proporcional ao número de dias em que a mulher usa o progestógeno. Assim, pacientes em uso exclusivo de estrógeno ou utilização de estrógeno contínuo e progestógeno por menos de 10 dias durante o mês têm chance aumentada de desenvolver carcinoma de endométrio quando comparadas às que nunca usaram TH. Estudos randomizados demonstram que a adição de progestógenos reduz o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e a proliferação celular.<sup>5</sup>

## ■ CÂNCER DE OVÁRIO

Nos países desenvolvidos, o câncer de ovário é a 6ª doença maligna mais frequente, correspondendo a 3% do total de casos de câncer. Sua incidência anual varia de 3 a 13 casos a cada 100 mil mulheres, dependendo do país em estudo: países desenvolvidos têm quase o dobro da incidência dos países em desenvolvimento.<sup>1</sup> Em pacientes acima de 45 anos, essa ocorrência aumenta para aproximadamente 40 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer de ovário é a neoplasia ginecológica mais difícil de ser diagnosticada: cerca de 3/4 dos tumores malignos de ovário apresentam-se em estágio avançado (III ou IV) no momento do diagnóstico inicial.<sup>9</sup>

A maioria dos cânceres ovarianos acontece ao acaso, mas cerca de 10% possuem história familiar e mutação genética comprovada. Estudos biomoleculares têm demonstrado a presença de diversas alterações genéticas e epigenéticas de oncogenes e genes supressores de tumor, como o BRCA1 e o p53, em tecido neoplásico ovariano. Apesar disso, a história evolutiva desses tumores permanece incerta. Acredita-se que os tumores epiteliais do ovário sejam originários do epitélio superficial que o recobre, mas não se sabe se um tumor benigno ou *borderline* poderia originar um tumor maligno.<sup>14</sup>

Enquanto a etiologia da maioria dos tumores ovarianos permanece incerta, a teoria de uma possível correlação com estímulos estrogênicos é plausível. A maioria dos tumores de mama, endometriais e ovarianos expressa receptores do hormônio estimulador das gonadotrofinas (GnRH) como parte de um mecanismo regulador e inibidor da proliferação celular. Essa inibição acontece porque a ativação desse receptor diminui a transcrição de receptores de fator de crescimento e outros produtos de oncogenes, bem como a expressão de receptores de estrógeno. A ativação destes estimula a atividade mitótica do epitélio ovariano, da mesma maneira que ocorre na mama e no endométrio. Estudos utilizando agonistas do GnRH demonstram diminuição da expressão de receptores de estrógeno e consequentemente redução da atividade proliferativa celular. Opostamente, a exposição contínua das células tumorais ao estrógeno mostrou aumento na expressão de seus receptores.<sup>15</sup>



Estudos preliminares eram controversos com relação à associação do uso de hormônios e o surgimento do câncer de ovário. Porém os estudos que apontavam aumento da incidência da neoplasia em mulheres usuárias de associações estrógeno-progestativas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Também não se conseguiu identificar diferenças entre os diversos progestógenos utilizados. A comparação entre mulheres usuárias de terapia estrogênica pura, terapia hormonal sequencial e terapia combinada contínua mostrou elevação na incidência do carcinoma ovariano nas pacientes usuárias de estrógeno sem oposição progestogênica e com terapia sequencial.<sup>16</sup> O uso de COC induz atividade apoptótica no tecido ovariano.<sup>5</sup> Atualmente, é consenso que o risco de câncer de ovário é reduzido entre as usuárias de COC,<sup>5-7</sup> e esse benefício é ampliado quanto maior for o tempo de uso da medicação, além de seus efeitos poderem persistir por até 20 anos após a interrupção do uso do medicamento.

## ■ CÂNCER DE VULVA

O câncer de vulva é uma neoplasia rara. As taxas de incidência mais elevadas aproximam-se de 2 casos a cada 100 mil mulheres. No Brasil, esta incidência é em torno de 2,5 casos a cada 100 mil mulheres.<sup>2</sup> O câncer de vulva apresenta 2 perfis muito distintos com relação aos seus fatores de risco. As neoplasias que ocorrem antes dos 65 anos têm perfil semelhante aos tumores anogenitais, apresentando associação com comportamento sexual de risco, infecção pelo HPV e pelo HIV, baixo nível socioeconômico e tabagismo. Da mesma forma, o câncer de colo uterino apresenta lesões precursoras facilmente detectáveis e tratáveis, o que impediria a progressão para a doença invasiva. As mulheres que desenvolvem carcinoma de vulva após os 65 anos geralmente não têm história de tabagismo ou infecção pelo HPV. Na verdade, 15% ou menos dos tumores vulvares nessa faixa etária apresentam positividade para o DNA HPV.<sup>2</sup>

Um estudo caso-controle que vislumbrou pesquisar fatores etiológicos para esta neoplasia, independentemente da idade das pacientes, não encontrou associação com a idade de início da menopausa, paridade, antecedentes de abortamento ou uso de contraceptivos orais. Os únicos fatores que se destacaram na população com carcinoma escamoso de vulva foi a menarca antes dos 12 anos e o excesso de peso. Associando o fato de os tumores de vulva terem baixa expressão de receptores de estrógeno, considera-se que o câncer nessa região não está fortemente ligado ao uso de contraceptivos orais e TH.<sup>17</sup>

## ■ CÂNCER DE VAGINA

As neoplasias de vagina são extremamente raras. Sua incidência em todo o mundo raramente alcança 1 caso a cada 100 mil mulheres. Os maiores índices acontecem na Argentina e Colômbia com 1,5 e 1,2 caso a cada 100 mil mulheres, respectivamente. O câncer na vagina representa 1% a 2% de todos os tumores malignos e são mais frequentes em pacientes idosas. A vagina também pode ser sede de metástases de outros tumores, por isso, acredita-se que esses dados possam estar superestimados.<sup>2</sup> O câncer primário nesse local é raro, e o diagnóstico só pode ser admitido em pacientes com cérvix e vulva absolutamente sem lesões.



A maioria (90%) dos cânceres de vagina é composta por células escamosas e tem fatores de risco semelhantes aos dos demais cânceres anogenitais, como infecção pelo HPV, tabagismo, iniciação sexual precoce, elevado número de parceiros sexuais e baixo nível socioeconômico. O adenocarcinoma de células claras da vagina é ainda mais raro e acontece em mulheres mais jovens cuja mãe se expôs ao dietilelbestrol (DES) antes da 12ª semana de gestação.<sup>18</sup> O DES é um derivado estrogênico sintético, que foi amplamente prescrito, nas décadas de 1950 e 1960, com a finalidade de diminuir as taxas de abortamento e toxemia gravídica. Essa medicação não se mostrou efetiva para seus propósitos e ainda, 10 a 20 anos depois de seu uso, aumentou o risco de desenvolver o adenocarcinoma de vagina. Apesar de raramente ocorrer antes da puberdade, estima-se o risco de 14 casos de neoplasia a cada 10 mil mulheres expostas ao DES.<sup>18</sup>

Outros fatores associados ao surgimento dessa neoplasia são inflamação crônica devido ao uso de pessários, antecedente de histerectomia prévia por patologia benigna, terapias de imunossupressão, radioterapia cervical, endometriose e infecções. Os agentes infecciosos considerados cofatores do câncer de vagina são o herpesvírus e, mais fortemente associado, o HPV. Não existem evidências importantes a respeito do uso de hormônios, como no caso de TH e contraceptivos, e o surgimento do carcinoma escamoso da vagina.<sup>19</sup>

## ■ CÂNCER DE MAMA

O carcinoma mamário é classicamente descrito como neoplasia estrógeno-dependente. Ao que parece, esse esteroide associa-se à promoção e progressão da neoplasia mamária, enquanto permanece controverso seu papel como iniciador do tumor.<sup>20</sup> Do mesmo modo, o ambiente estrogênico endócrino parece ser importante apenas para mulheres com suscetibilidade genética, onde o metabolismo do estrógeno endógeno pode ser anormal e relacionado com expressão de múltiplos genes. Esse desbalanço parece ser o elemento que determina a excessiva formação de catecolestrógenos, que, reagindo com o DNA, iniciam uma série de eventos que levam ao câncer de mama.<sup>21,22</sup>

Os progestógenos, por sua vez, poderiam aumentar o efeito estrogênico sobre o tecido mamário. Estudos demonstram aumento da atividade mitótica mamária na presença da progesterona, bem como maior atividade dos marcadores de proliferação celular Ki-67 e antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), além de aumento da proliferação na unidade ducto lobular terminal, na fase lútea.<sup>23</sup> Além disso, os progestógenos determinam insulinoresistência e diminuição da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), mecanismos indiretos relacionados. Considera-se também como efeito indireto o aumento na densidade mamária observado por diferentes progestógenos.<sup>23</sup>

O Women's Health Initiative (WHI) mostrou aumento no risco do câncer de mama para usuárias da associação estroprogestativa (RR = 1,26; IC 95% 1,10-1,59).<sup>24</sup> Em contraste, a elevação do risco não foi observada com a estrogênioterapia isolada (RR = 0,77; IC 95% 0,59-1,01).<sup>25</sup> Surpreendentemente, a análise dos subgrupos desse estudo demonstrou diminuição significativa no risco do carcinoma ductal mamário (responsável por 70% dos cânceres de mama), com os estrógenos conjugados utilizados de forma isolada (RR = 0,71; IC 95% 0,52-0,99).<sup>26</sup> Embora não se possa excluir o risco observado em outros estudos com a própria estrogênioterapia isolada, o assunto permanece cercado de controvérsias. Contudo, os dados discrepantes apontam claramente para diferenças entre os compostos utilizados em TH quanto ao impacto sobre a neoplasia mamária.



Seguindo essa linha de raciocínio, outros progestógenos necessitariam de investigação para se determinar o efeito individual de cada composto. Nesse sentido, os dados do estudo E3N, uma coorte francesa com início em 1990, apresentou resultados referentes à avaliação de 80 mil mulheres.<sup>27</sup> Durante o seguimento médio de 8,1 anos, foram diagnosticados 2.354 casos de câncer de mama. Das 80.377 mulheres estudadas, 70% usaram TH por tempo suficiente para avaliar o risco de câncer de mama à semelhança de outros estudos, como o WHI. Comparadas às mulheres que nunca usaram TH, o risco relativo para o estrógeno isolado foi de 1,29 (IC 95% 1,02-1,65). As combinações estroprogestativas apresentaram resultados de risco bastante distintos, como mostrado na Tabela 35.1. Não houve aumento significativo no risco com estrógenos associados à didrogesteronona e ao acetato de nomegestrol, utilizando-se estrogênios pela via oral. Em contraste, observou-se maior risco com os progestógenos sintéticos. A progesterona micronizada e a didrogesteronona, ao se associarem aos estrógenos pela via transdérmica, também não apresentaram elevação do risco. Ressalte-se, no entanto, que não há diferenças significativas ao se compararem as vias de administração quanto ao risco de câncer de mama.

**TABELA 35.1** Risco relativo de câncer de mama invasivo com TH – estudo E3N<sup>27</sup>

Tratamento	Estrógeno VO	Estrógeno via transdérmica/percutânea	Valor de p para diferenças entre as vias de administração
	Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)	Risco Relativo (intervalo de confiança 95%)	
Estrógeno isolado	1,32 (0,76-2,29)	1,28 (0,98-1,69)	0,93
Estrógeno combinado com:			
Progesterona	Casos insuficientes	1,08 (0,89-1,31)	–
Didrogesteronona	0,77 (0,36-1,62)	1,18 (0,95-1,48)	0,27
Medrogestona	2,74 (1,42-5,29)*	2,03 (1,39-2,97)*	0,43
Acetato de clormadinona	2,02 (1,00-4,06)	1,48 (1,05-2,09)*	0,43
Acetato de ciproterona	2,57 (1,81-3,65)*	Casos insuficientes	–
Promegestona	1,62 (0,94-2,82)	1,52 (1,19-1,96)*	0,84
Acetato de nomegestrol	1,10 (0,55-2,21)	1,60 (1,28-2,01)*	0,30
Acetato de noretisterona	2,11 (1,56- 2,86)*	Casos insuficientes	–
Acetato de medroxiprogesterona	1,48 (1,02-2,16)*	Casos insuficientes	–

VO: via oral. \*Valores estatisticamente significativos.

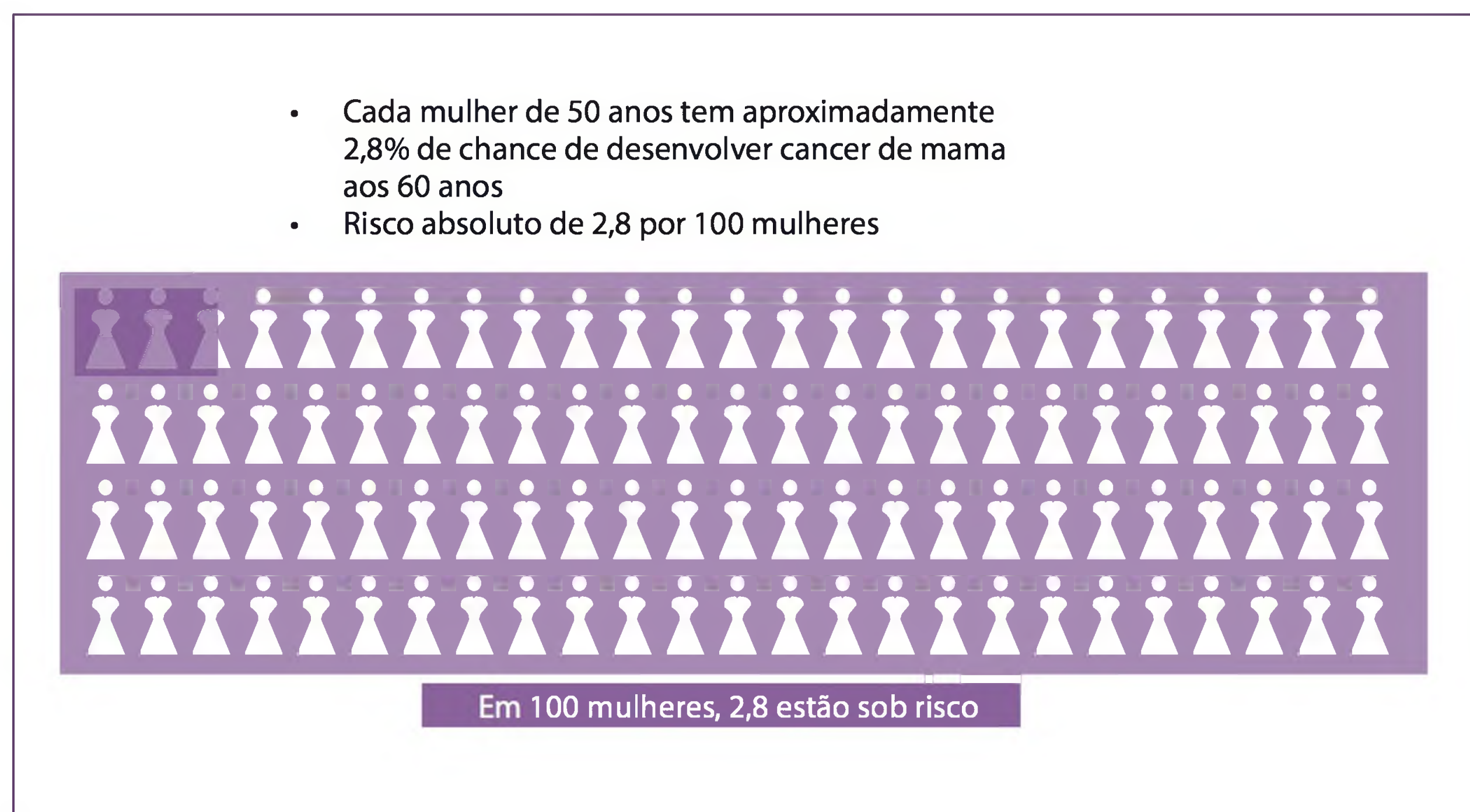


A última avaliação do estudo E3N demonstrou que a estrogênioterapia combinada aos progestógenos, com exceção da didrogesteronona e progesterona, promoveram aumento na incidência de tumores receptores de estrógeno positivos (ER+).<sup>28</sup> Entretanto, a análise dos subgrupos mostrou que, mesmo com as combinações contendo didrogesteronona ou progesterona, houve aumento no risco do carcinoma lobular. Deve-se ressaltar que o estradiol associado à didrogesteronona ou à progesterona não promoveu elevação do risco de se ter carcinoma ductal mamário, cuja importância clínica é maior que o tumor lobular.

Outros estudos corroboram os dados do E3N quanto ao menor risco observado com a didrogesteronona em comparação a outros progestógenos.<sup>29,30</sup>

Dessa forma, a análise dos principais estudos aponta para o aumento da possibilidade de se adquirir carcinoma mamário entre as mulheres que utilizam diferentes formas de TH no climatério. Contudo, deve-se considerar, do ponto de vista prático, a melhor forma de interpretação dos riscos e a exposição clara à mulher candidata a essa modalidade terapêutica. Nesse sentido, a análise do risco absoluto é fundamental. Além do fácil entendimento, o mesmo transporta-se ao mundo real. Pode-se exemplificar o risco absoluto da neoplasia mamária entre mulheres que utilizam a TH por meio da interpretação do risco relativo adequado à incidência real da doença. Nos Estados Unidos, a incidência do câncer de mama entre mulheres de 50 a 60 anos é de 2,8 novos casos a cada 100 mulheres ao ano (Figura 35.1). Caso o risco assumido for de 24% a mais, de acordo com o estudo WHI (RR = 1,24), o acréscimo seria de 0,7 novo caso, ou seja, o mesmo passaria para 3,5 a cada 100 mulheres (Figura 35.2).

Assim, a abordagem precisa dos benefícios comprovados *versus* os riscos teóricos revela-se como elemento preponderante diante da prescrição racional da TH em pacientes no climatério feminino.



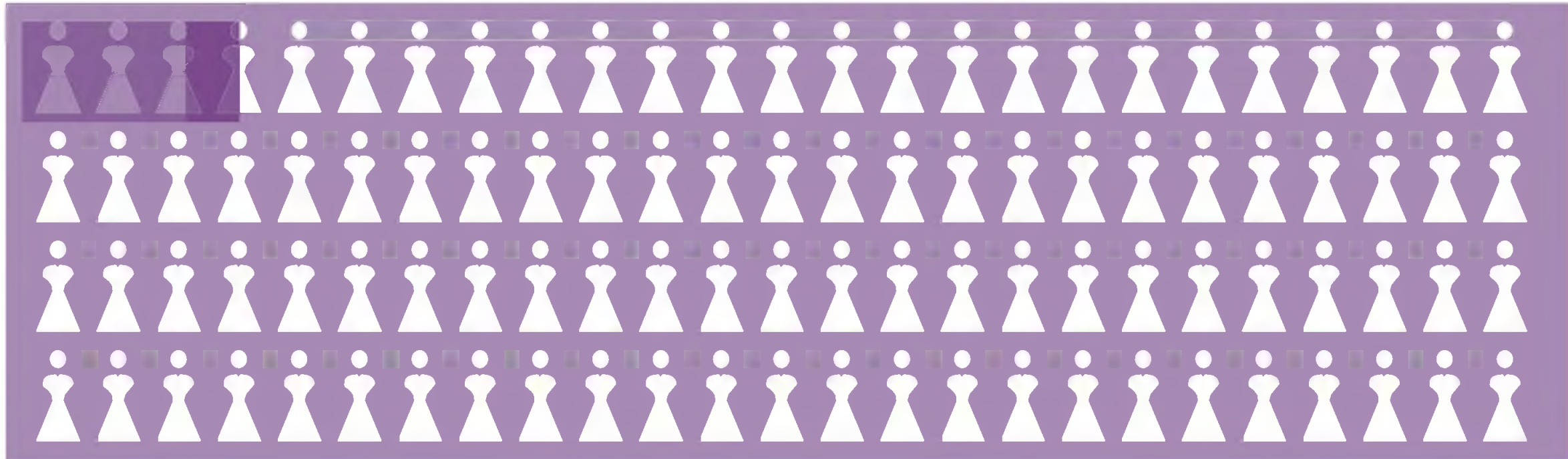
\*Fonte: American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2001-2002. Disponível em: <http://www.cancer.org/downloads/STT/BrCaFF2001.pdf>.

**FIGURA 35.1** Risco absoluto de câncer de mama: população geral.



- WHI : risco relativo de 1,24  
( $P < 0,001$ ) após 5 anos de TH (24% de aumento no risco)
- Risco Absoluto (população geral): 3,5 por 100 usuárias

*Risco de Ca de mama aos 60 anos após 5 anos de uso de TH (assumindo 24% de aumento no risco)*



3,5 de 100 usuárias de TH estão sob risco  
( $<1$  mulher adicional sobre a incidência normal)

**FIGURA 35.2** Risco absoluto de câncer de mama após uso da TH por 5 anos.

Resultados pouco conclusivos apontam para a relação entre os COC e o câncer de mama. Os benefícios e riscos de contraceptivos hormonais orais foram revistos pelo Working Group (WG), da International Agency for Research on Cancer (IARC), que concluiu haver um aumento do risco de carcinoma hepatocelular, de mama e do colo do útero em usuárias de COC.<sup>31</sup> Por outro lado, um estudo prospectivo de base populacional, publicado mais recentemente, não encontrou uma correlação significativa entre o uso de qualquer contraceptivo e o risco para neoplasia ( $RR = 1,02$ ; IC 95% 0,92-1,12), com exceção de associação positiva para câncer de reto ( $RR = 1,68$ ; IC 95% 1,08-2,62) e de bexiga ( $RR = 1,74$ ; IC 95% 0,86-3,51).<sup>32</sup>

Corroborando com esses resultados, publicou-se um estudo de base populacional com 1.587 mulheres que faleceram por câncer de mama nos Estados Unidos, para avaliar a interferência do COC no risco da mortalidade por essa neoplasia. Os autores não observaram relação entre uso de COC e taxa de sobrevivência entre mulheres com câncer de mama invasivo. Eles observaram, pelo contrário, uma discreta redução das causas gerais de mortalidade entre as usuárias de mais de 10 anos de COC ( $RR = 0,67$ ; IC 95% 0,47-0,96).<sup>33</sup>

Metanálise de estudos de caso-controle, publicada em 2006, encontrou relação entre o uso do COC e a elevação do risco para câncer de mama na pré-menopausa ( $RR = 1,19$ ; IC 95% 1,09-1,29), especialmente quando o COC foi administrado antes de uma gestação a termo ( $RR = 1,44$ ; IC 95% 1,28-1,62), apesar de os autores ressaltarem diversos vieses dos estudos, como tempo de uso do COC e inadequado pareamento populacional.<sup>34</sup> Para o caso de mulheres que possuíam história familiar para o câncer de mama, foi publicada metanálise em 2009. Resultados de 3 publicações<sup>35-37</sup> sugerem aumento da associação entre contraceptivos orais e câncer de mama em mulheres com história



familiar positiva. Entretanto, essa relação era limitada àquelas que utilizaram COC antes de 1975,<sup>36</sup> época em que as formulações administradas eram totalmente diferentes das atuais, e às com história familiar positiva em parentes de segundo grau.<sup>35</sup>

Em contraste, há evidência de uma metanálise<sup>38</sup> sugerindo que o uso de COC não modifica o risco de câncer de mama entre as pacientes com história familiar positiva. Da mesma forma, uma nova metanálise, conduzida em 2009, também não observou alteração da propensão para desenvolvimento desse tipo de câncer em usuárias de contraceptivos hormonais orais com história familiar positiva.<sup>39</sup>

## IMPORTANTE

Pode-se concluir que as evidências epidemiológicas disponíveis, baseadas em estudos observacionais, de caso-controle e coortes, não demonstrou aumento do risco para câncer de mama em usuárias de contracepção hormonal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Câncer*. 2010; 127: 2893-917.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil [texto na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2008. [citado 2008 maio 12]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep; 189(1): 12-9.
4. Feng W, Xiao J, Zhang Z et al. Senescence and apoptosis in carcinogenesis of cervical squamous carcinoma. *Modern Pathology*. 2007; 20, 961-6.
5. Coglianò V, Grosse Y, Baan R et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet*. 2005; 16: 552-3.
6. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliot AM et al. Cancer Risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007; 335: 651-8.
7. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: S5-S22.
8. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359: 1085-92.
9. World Health Organization. Family Planning. Disponível em: [http://www.who.int/reproductive-health/family\\_planning/safety.htm](http://www.who.int/reproductive-health/family_planning/safety.htm).
10. Shai A, Pitot HC, Lambert PF. p53 Loss Synergizes with Estrogen and Papillomaviral Oncogenes to Induce Cervical and Breast Cancers. *Cancer Res*. 2008; 68(8): 2622-31.
11. McFarlane-Anderson N, Bazuaye PE, Jackson MD et al. Cervical dysplasia and cancer and the use of hormonal contraceptives in Jamaican women. *BMC Women's Health*. 2008; 8: 9.
12. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: A systematic review. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1159-67.
13. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2000; (7): 227-42.
14. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: A clinicopathological approach. *Gynecologic Oncology*. 2003; (88): 309-17.



15. Grundker C, Gunthert AR, Hellriegel M et al. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin inhibits estradiol-induced serum response element (SRE) activation and c-fos expression in human endometrial, ovarian and breast cancer cells. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 619-28.
16. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 290(13): 1739-48.
17. Sherman KJ, Daling JR, McKnight B et al. Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J Reprod Med.* 1994; 39(11): 857-61.
18. Vessey MP. Exogenous hormones in the aetiology of cancer in women. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1984; 77: 542-9.
19. Merino MJ. Vaginal cancer: The role of infectious and environmental factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(4 Pt 2): 1255-62.
20. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(3): 270-82.
21. Cheng TC, Chen ST, Huang CS et al. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the catechol estrogen-metabolizing genes: A multigenic study on cancer susceptibility. *Int J Cancer.* 2005; 113: 345-53.
22. Singh S, Chakravarti D, Edney JA et al. Relative imbalances in the expression of estrogen-metabolizing enzymes in the breast tissue of women with breast carcinoma. *Oncol Rep.* 2005; 14: 1091-6.
23. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S et al. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97(5): 441-50.
24. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
25. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2004; 291: 1701-12.
26. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1027-32.
27. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 103-11.
28. Fournier A, Fabre A, Mesrine S et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1260-8.
29. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 65-73.
30. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009; 12(6): 514-24.
31. IARC. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007; 91: 1-528.
32. Dorjgochoo T, Shu XO, Li HL et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer.* 2009; 124(10): 2442-9.
33. Lu Y, Ma H, Malone KE et al. Oral contraceptive use and survival in women with invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(7): 1391-7.
34. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(10): 1290-302.
35. Black MM, Barclay THC, Polednak A et al. Family history, oral contraceptive usage, and breast cancer. *Cancer.* 1983; 51: 2147-51.
36. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 25-37.
37. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer [comment]. *JAMA.* 2000; 284: 1791-8.
38. Claus EB, Stowe M, Carter D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2003; 81: 129-6.
39. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception.* 2009; 80(4): 372-80.



## INTRODUÇÃO

Os esteroides sexuais masculinos (ESM) são substâncias que determinam o perfil androgênico no ser humano, com impacto variável, de acordo com sua potência (Tabela 36.1).<sup>1</sup> Juntamente com a globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG),<sup>2</sup> exibem papel crítico no desenvolvimento masculino.<sup>3</sup> Entre eles, destacam-se: Androstenediona, Desidroepiandrosterona (DHEA), Di-hidrotestosterona (DHT) e Testosterona (T).<sup>4-6</sup>

**TABELA 36.1** Distribuição dos principais esteroides masculinos, fontes produtoras e potência<sup>1</sup>

Identificação	Principal produtor	Produção diária mg	Potencia relativa
Di-hidrotestosterona (DHT)	Testículo	0,3	160-190
Testosterona (T)	Testículo	6,6	100
Androstenediona	Adrenal	1,4	39
Dehidroepiandrosterona (DHEA)	Adrenal	29	15

A DHT é considerada o mais potente andrógeno e deriva-se da T pela redução do anel “A” por meio da ação da enzima 5 alfa-redutase (SRD5A).<sup>7</sup>

Os ESM são produzidos principalmente pelas gônadas, mas também pelas glândulas adrenais e pela conversão de outros esteroides no fígado, no tecido adiposo e outros.<sup>8</sup>

A complexidade das inter-relações dos ESM com neoplasias malignas no homem e eventual direto relacionamento entre ambos invoca um detalhamento de pelo menos 3 eventos que participam ativa e sinergicamente da ocorrência destas, quais sejam: envelhecimento, hereditariedade e susceptibilidade individual, esta última vinculada ao estilo de vida.



## ■ ENVELHECIMENTO MASCULINO E CÂNCER

O envelhecimento masculino é fator de risco para os tumores malignos, particularmente o câncer de próstata (CAP), que é o tumor mais comum no homem, exceção feita aos tumores de pele. Quanto mais idoso o indivíduo, maior a chance dessa moléstia. É tão prevalente, que, acima de 90 anos de idade, todos os homens seriam portadores de CAP, não necessariamente com cortejo clínico. Curiosamente, trata-se do momento em que os níveis androgênicos no homem são mais reduzidos<sup>9</sup> e, quanto mais baixos os níveis séricos de T, mais agressivo seria o CAP.<sup>10</sup>

O homem idoso exibe vários sintomas e sinais juntamente com diminuição nos níveis androgênicos séricos, os quais comprometem a qualidade de vida de maneira significativa. Além disso, a média da sobrevida de um homem idoso com T baixa é menor do que aquela dos homens de mesma idade com níveis séricos normais.<sup>11</sup> O impacto das alterações no homem e sua qualidade de vida podem ser mensurados, objetivamente, por meio de questionários validados, como os seguintes:

- **Aging Males' Symptoms Scale (AMS), 17 questões.** O escore varia de 1 (sintoma ausente) a 5 (severo). Quanto mais elevado é o escore, mais significativo é o quadro clínico.<sup>12</sup>
- **Androgen Deprivation Aging Male (ADAM), 10 questões.** Se a pessoa responde SIM às questões "1" ou "7" ou quaisquer 3 outras, é provável tratar-se de deficiência de ESM.<sup>13</sup>

A libertação dos indivíduos de sua sintomatologia hipogonádica demanda tratamento que, por vezes, gera preocupação, no que se refere ao surgimento de neoplasias malignas. Efetivamente, há sugestão na literatura do envolvimento dos ESM no desencadeamento e na progressão de tumores malignos, particularmente no que se refere à carcinogênese prostática.<sup>14</sup> Entretanto, até o presente momento, não existe evidência conclusiva de que a administração de T aumenta o risco do CAP ou da hiperplasia benigna da próstata (HBP). Da mesma forma, não há evidência de que a T poderá transformar CAP subclínico em doença clinicamente detectável. Há evidência de que a administração de T, independentemente da via, pode estimular o crescimento e agravar os sintomas dos homens com CAP localmente avançado ou metastático.

## ■ HEREDITARIEDADE E GENÉTICA

Tanto fatores hereditários como genéticos estão envolvidos no controle dos ESM e nos tumores masculinos, especialmente CAP. Estudos em gêmeos sugerem um componente hereditário nos ESM, embora a ligação das variações genéticas destes sobre o CAP seja limitada. Essa comprovação subsidia-se em estudo multicêntrico, o qual demonstra que efetivamente há variação na linha germinativa, produzindo diferenças significativas nas concentrações de ESM, mas que não influenciam efetivamente no risco de CAP.<sup>15</sup>

Os estudos na área avançam céleres na descoberta de variações dos ESM e de seu impacto na gênese de tumores com ênfase particularmente no CAP, pois trata-se de um instrumento de extremo valor no tratamento e na prevenção de tais entidades nosológicas.<sup>16,17</sup>

Outra situação assaz relevante é que os receptores dos hormônios esteroides (SHR) exibem fatores de transcrição intracelulares, sabidamente influenciando no desenvolvimento e no crescimento de sequências do DNA. Supõe-se que essas alterações possam



produzir modificações no relacionamento dos ESM e tumores. Conhecidas as modificações, certamente servirão como alternativa terapêutica para câncer masculino.<sup>18</sup>

A análise da associação eventual de genótipos com 2 variáveis, (a) níveis hormonais séricos e (b) CAP agressivo, demonstrou significativa associação entre T plasmática e *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs). Nenhum SNP associou-se com ambas as variáveis. Observou-se também associação entre CAP agressivo e SNPs. As variações dos gens podem influenciar os níveis plasmáticos androgênicos ou a malignidade do CAP, entretanto as modificações que afetam os hormônios não são as mesmas que afetam o grau de diferenciação do CAP.<sup>19</sup>

O estudo do genoma humano associado a 5 estudos epidemiológicos independentes localizou modificações genéticas com impacto na etiologia do câncer de mama e próstata, independentemente da idade.<sup>20</sup>

## ■ ENVELHECIMENTO MASCULINO E DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA

Entre os sintomas mais comuns da deficiência androgênica no homem (DAEM), destacam-se diminuição de libido, disfunção erétil, depressão, fraqueza muscular, cansaço, alteração do humor e do sono, diminuição da memória. Os sinais mais frequentes são redução na massa muscular, aumento do tecido adiposo, infertilidade, osteoporose e anemia.<sup>21</sup> O quadro clínico, para ser valorizado, deve apresentar, além dos sintomas e sinais, diminuição sérica nos níveis androgênicos.

A redução dos níveis séricos de ESM pode decorrer de trauma testicular ou pélvico, remoção gonadal cirúrgica, uso de drogas recreativas, hipogonadismo hipogonadotrófico ou do processo natural de envelhecimento, em que exatamente prevalecem as neoplasias malignas masculinas.<sup>22</sup>

O diagnóstico é crucial, desde que muitos sintomas de hipogonadismo são comuns a outras entidades nosológicas, como depressão (perdas sociais e familiares, desemprego, aposentadoria, abandono pelos filhos etc.), hipotireoidismo, obesidade (aumenta a prevalência e mortalidade do CAP), hiperprolactinemia, acidente vascular cerebral e envelhecimento, *de per se*. Destarte, a utilização de questionários validados é determinante para um diagnóstico preciso.<sup>23</sup>

Nenhum deles é sensível e específico o suficiente, mas auxiliam no diagnóstico diferencial. O questionário ADAM é 83% sensível e 39% específico,<sup>13</sup> enquanto o questionário AMS exibe sensibilidade de 60% e especificidade de 59%.<sup>12</sup>

Os níveis séricos de T, para serem considerados baixos, oscilam entre 200 a 300 ng/dL. Abaixo de 200 ng/dL, certamente existe hipogonadismo e, acima de 600 ng/dL, com certeza, não há hipogonadismo. No homem, existe variabilidade inter e intraindividual de cerca de 20%. Por isso é de bom alvitre efetuar coletas matutinas da T, respeitando o ritmo circadiano, e, pelo menos, 2 exames com 1 ou 2 semanas de intervalo. As alterações pelo ritmo circadiano não são tão expressivas em idosos, mas significativas em jovens. Faz-se mister averiguar também os níveis de prolactina, SHBG, além de surpreender doenças crônicas, como hipertensão e diabetes, adicionando à investigação glicemia e hemoglobina glicosilada.<sup>24</sup>

Frente a um quadro clínico exuberante no que tange a sinais e sintomas, mas ainda pairando dúvidas, além da T total e livre e da albumina, o DHEA pode ser averiguado. Este, como a T total, diminui enquanto o SHBG aumenta no envelhecimento. Outras mensurações são raramente necessárias, como hormônio do crescimento, que diminui



14% por década. Nos obesos, a dosagem da leptina, que é um peptídeo produzido pelos adipócitos, é conveniente, pois promove crescimento da próstata na puberdade e pode estimular o desenvolvimento do CAP,<sup>25</sup> A leptina também possui uma condição típica, que é a indução da proliferação de células de CAP andrógeno-independente.<sup>26</sup>

## ■ ESTILO DE VIDA

Pelas razões expostas, para todos os indivíduos sintomáticos, em investigação envolvendo ESM e/ou tumores malignos, é necessário abandonar fumo e álcool. É crucial a diminuição da obesidade visceral e a prática de exercícios físicos. O inadequado estilo de vida desenvolve um indivíduo mais suscetível e mais vulnerável a diversas doenças, compromete a autoestima, não estimula a adesão ao tratamento e impede melhor eficiência do resgate terapêutico implementado.

## ■ ENVELHECIMENTO MASCULINO, DEFICIÊNCIA ANDROGÊNICA E CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

A reposição de ESM é formalmente contraindicada em homens sabidamente portadores de CAP e de câncer de mama.

Antes da intervenção com andrógenos, deve ser afastada a presença de CAP, usando-se toque retal e dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA). Em casos dúbios ou nos indivíduos de alto risco para CAP (familiares portadores de CAP: pai, irmãos), há indicação de ultrassonografia transretal com biópsia prostática, coletando-se, no mínimo, 6 fragmentos de cada lado da próstata.

O homem tratado com sucesso para CAP e portador de sintomas hipogonádicos é candidato potencial para reposição hormonal se não exibir evidência clínica e/ou laboratorial de CAP. Os riscos e benefícios devem ser claramente discutidos e muito bem entendidos pelo paciente.

De outra parte, se o indivíduo exibir sintomatologia severa no trato urinário inferior (LUTS), como disúria, noctúria, jato fino, urgência miccional, hesitação miccional, impõe-se avaliação com urodinâmica. Se o *International Prostate Symptom Score* (IPSS) for maior do que 21, haverá contraindicação momentânea para tratamento com substâncias androgênicas. Libertando-se dos sintomas, o indivíduo poderá ser candidato à reposição androgênica.<sup>27</sup> É adequado perscrutar presença ou não de insuficiência renal ou cardíaca.

A reposição androgênica é bem-tolerada na maioria dos pacientes e produz expressiva melhora na qualidade de vida.<sup>28</sup>

A faixa etária não é fator impeditivo para o tratamento, não obstante alguma controvérsia ainda persista, especialmente em se tratando de homens idosos.<sup>29</sup>

A administração da T visando ao equilíbrio dos ESM pode ser efetuada por diversas vias (ver capítulo de Andropausa ou Hipogonadismo Masculino Tardio). Outra alternativa para a compensação do indivíduo é o uso transdérmico da DHT, cuja principal vantagem é a sua não aromatização, evitando aumento prostático. Se ao cabo de 3 meses de tratamento não houver melhora clínica, excetuando-se disfunção erétil, o tratamento deverá ser cancelado.

Normalmente, a reposição androgênica é bem-tolerada. Não obstante, cerca de um terço dos indivíduos interrompem o tratamento (18% no primeiro ano). A razão



principal é a não percepção de benefícios e a necessidade de revisões médicas muito frequentes.<sup>30</sup>

Nos portadores de CAP metastático, certamente ocorrerá progressão deletéria da doença.<sup>31</sup>

## CONCLUSÃO

Há sugestões robustas na literatura do envolvimento dos ESM com tumores malignos. Entretanto, não existe evidência conclusiva de que a administração de andrógenos como a T aumente o risco de carcinogênese, particularmente do CAP. Da mesma forma, não há comprovação de que a T transforme CAP subclínico em doença clinicamente detectável. Adicione-se às evidências o fato de que homem que desenvolve CAP não possui níveis séricos de T suprafisiológicos e homens com elevados índices de T não são de maior risco para o desenvolvimento de CAP daquele que exhibe níveis mais baixos.

Há evidência, sim, de que a T pode estimular o crescimento e agravar os sintomas dos homens com CAP localmente avançado ou metastático. Destarte, a presença de sintomas e sinais associados às alterações nos exames laboratoriais, a administração medicamentosa com o precípuo intuito de restaurar o equilíbrio nos níveis séricos dos ESM é adequada, visando ao resgate da qualidade de vida no homem. É crucial averiguar quem deve, bem como quem se qualifica para um tratamento seguro e adequado. Os pacientes devem ser orientados sobre benefícios e possíveis riscos do tratamento androgênico e o seguimento, a curto prazo, inicialmente, é obrigatório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu MV, Shah NM. Control of masculinization of the brain and behavior. *Curr Opin Neurobiol.* 2011; 21(1): 116-23.
2. Serin IS, Ozcelik B, Başbuğ M, et al. Long-term effects of continuous oral and transdermal estrogen replacement therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99(2): 222-5.
3. Bagatel C, Bremner WJ. *Androgens in Health and Disease (Contemporary Endocrinology)* Totowa, NJ: Humana Press, 2003.
4. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)— a precursor steroid or an active hormone in human physiology. 2011; *J Sex Med*,
5. Labrie F, Luu-The V, Martel C, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an anabolic steroid like dihydrotestosterone (DHT), the most potent natural androgen, and tetrahydrogestrinone (THG). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 100(1-3): 52-8.
6. Nelson JB. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 2934-53 .
7. Elzanaty S, Giwercman YL, Giwercman A. Significant impact of 5alpha-reductase type 2 polymorphisms on sperm concentration and motility. *Int J Androl.* 2006; 29(3): 414-20.
8. Brook CG. Mechanism of puberty. *Horm Res.* 1999; 51(3): 52-4.
9. Prevalence of Hypogonadism Harman SM, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2): 724-31.
10. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F et al. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer *J Urol.* Dec; 174(6): 2178-80.
11. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15): 1660-5.



12. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004; 46(1): 80-7.
13. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000; 49: 1239-42.
14. Henderson BE, Ponder B, Ross RK. *Hormones, Genes and Cancer*. New York: Oxford University Press, 2003.
15. Travis RC, Schumacher F, Hirschhorn JN, et al. CYP19A1 genetic variation in relation to prostate cancer risk and circulating sex hormone concentrations in men from the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(10): 2734-44.
16. Jiyoung A, Fredrick R. Schumacher, et al. Quantitative trait loci predicting circulating sex steroid hormones in men from the NCI-Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3) *Hum Mol Genet*. 2009; 18(19): 3749-57.
17. Travis RC, Key TJ, Allen NE, et al. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*. 2007; 121: 1331-8.
18. Ahmad N, Kumar (Steroid hormone receptors in cancer development: A target for cancer therapeutics online 06 October 2010.)
19. Sun T, Oh WK, Jacobus S, et al. The Impact of Common Genetic Variations in Genes of the Sex Hormone Metabolic Pathways on Steroid Hormone Levels and Prostate Cancer Aggressiveness *Cancer Prev Res*. 2011; 4(12): 2044-50.
20. Hunter DJ, Riboli E, Haiman CA, et al. A candidate gene approach to searching for low-penetrance breast and prostate cancer genes. *Nat. Rev. Cancer*. 2005; 5: 977-85.
21. Casey RW, Barkin J. Testosterone replacement therapy for the primary care physician *Can J Urol* Aug. 15(1): 71-7.
22. Winters J. Current status of testosterone replacement therapy in men. *Arch Fam Med*. 1999; 8: 257-63.
23. Griebing TL. Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. *J Urol*. 2012; 187(2): 624-5.
24. Bhasin, S et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 91(6): 1195-2010. AACE Hypogonadism Task Force. *Endocr Pract*. 2002; 8: 439-56.
25. Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3): 1341-5.
26. Somasundar P, Frankenberry KA, Skinner H, et al. Prostate cancer cell proliferation is influenced by leptin. *J Surg Res*. 2004; 118(1): 71-82.
27. Morales A. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 810-22.
28. Morley JE. Testosterone replacement in older men and women. *J Gend Specif Med*. 2001; 4(2): 49-53.
29. Juul A, Skakkebaek NE. Androgens and the ageing male *Hum. Reprod. Update*. 2002; 8(5): 423-33.
30. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of Long-Term Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Males: A Retrospective Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(11): 3793-6.
31. Ahmad N, Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. *Cancer Lett*. 2011; 300(1): 1-9.



ELY MONTARROYOS CÔRTEZ  
VALÉRIA SARACENI

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em 1981 pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças Americanos (CDC),<sup>1</sup> associada a uma grande variedade de doenças oportunistas, a maioria de origem infecciosa (IO). A destruição direta dos linfócitos T CD4+ pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) leva à queda progressiva da imunidade. Rapidamente a pandemia ganhou magnitude nunca imaginada, tornando-se logo uma das mais letais já enfrentadas pela humanidade, até o surgimento da terapia antirretroviral combinada de alta potência, conhecida como TARV, reduzindo a mortalidade.<sup>2</sup> Paralelamente foram sendo identificadas manifestações endócrinas ligadas à infecção pelo HIV. Essas alterações podem ser primárias, pela ação direta do vírus (p. ex., adrenalite pelo HIV), ou secundárias, por efeitos indiretos de citocinas, IOs ou, mais raramente, neoplasias.<sup>3</sup> Nos primórdios da epidemia, na ausência de antirretrovirais (ARV), o curso natural da doença era pontuado por IOs graves acopladas à desnutrição (*wasting syndrome*), levando à morte em curto espaço de tempo. Nessa ocasião, a insuficiência suprarrenal e o hipogonadismo eram diagnosticados com frequência.<sup>4</sup> O panorama foi modificado após o advento da TARV, com aumento da sobrevida<sup>2</sup> e uma inestimável melhora na qualidade de vida. Contudo, os efeitos adversos dos antirretrovirais e a evolução clínica da própria doença aumentaram muito o número de complicações metabólicas.<sup>5</sup> O envelhecimento da população com HIV tem sido outro desafio no manejo desses indivíduos.<sup>6</sup>

No Brasil, os portadores de HIV têm garantido o acesso ao tratamento gratuito e à TARV. Apesar disso, índices elevados de diagnóstico tardio foram demonstrados por pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP), com 43,6% dos pacientes atendidos no serviço público no Brasil, entre 2003 e 2006, com início tardio de tratamento.<sup>7</sup> Por esse motivo, ainda é possível encontrar casos graves de AIDS como no início da epidemia, além dos casos que, apesar de controlados pelo uso da TARV, apresentam uma doença com características de doença crônica acoplada ao envelhecimento, todos susceptíveis aos distúrbios endócrinos e metabólicos relacionados com o HIV.

No presente capítulo, abordaremos inicialmente as doenças relacionadas com a disfunção da suprarrenal, a disfunção gonadal e a doença tireoidiana. Em seguida, serão abordadas as alterações metabólicas associadas à infecção crônica pelo HIV e pelo uso da TARV, incluindo as alterações corporais antropométricas, a dislipidemia, o *diabetes mellitus* (DM), a resistência à insulina e as alterações ósseas.



## ■ INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Em estudos de necropsia, as suprarrenais são as glândulas mais frequentemente acometidas na AIDS, embora a exteriorização clínica da insuficiência suprarrenal (ISR) seja incomum. Talvez isso se deva ao fato de que as suprarrenais necessitem de um alto nível de destruição para que haja um quadro clínico típico. A ISR foi um dos primeiros problemas endócrinos observados nos pacientes com HIV, com etiologia geralmente infecciosa.<sup>8</sup> Os sintomas são geralmente inespecíficos e se confundem com os da própria AIDS avançada: tonteira, fadiga, perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia inexplicável, hipotensão, hiperpigmentação, hipercalcemia e hiponatremia. As causas nos portadores do HIV são as mesmas daquelas que acometem a população em geral, mas a prevalência de certas doenças e etiologias adicionais exigem conhecimento diferenciado. Em pacientes com AIDS avançada, a ISR primária tem como causa principal as infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovírus (CMV), *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia spp.*, *Mycobacterium Avium complex* (MAC), *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii* e o próprio HIV.<sup>3,9</sup> O acometimento neoplásico da suprarrenal já foi descrito no linfoma não Hodgkin e no Sarcoma de Kaposi.<sup>10</sup> Algumas medicações usadas no tratamento de IOs podem alterar a função adrenal, como fluconazol, cetoconazol, rifampicina e acetato de megestrol.<sup>9</sup>

Após a TARV, a ISR secundária ao uso de corticoide exógeno tem sido cada vez mais expressiva na população HIV-positiva, tanto pelo uso por via inalatória (fluticasona e budesonida utilizadas para problemas respiratórios), quanto pelo uso tópico (triancinolona para lesões dermatológicas). A etiologia dessa ISR parece estar ligada à interação entre glicocorticoides e ARV da classe inibidores de protease (IP), principalmente o ritonavir (RTV). A principal via metabólica do glicocorticoide é o citocromo P450, por meio da isoenzima CYP3A4, a qual é inibida pelos IPs usados no tratamento do HIV. O RTV, mesmo em baixas doses, quando utilizado como potencializador (*booster*) de quase todos os outros IPs, é um potente inibidor do isoenzima CYP3A4. Não se conhece bem a interação de todos os corticoides com os IPs, mas sabe-se que baixas doses de RTV podem potencializar os esteroides, levando a efeitos sistêmicos, mesmo com vias de administração aparentemente pouco perigosas. Estudos mostram que a prednisolona atinge concentrações até 30% mais elevadas.<sup>11</sup> A infecção pelo HIV não se configura como contraindicação para a corticoterapia em doses fisiológicas ou supra fisiológicas, que são eventualmente usadas em IOs, tais como neurotoxoplasmose e pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci*, antes *P. carinii* (PCP).

A ISR pode ser também secundária à disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, associada a outras formas de hipopituitarismo, quando afetado por patógenos (*Cryptococcus neoformans*, CMV e *Toxoplasma gondii*), por imunomoduladores liberados pelos linfócitos infectados pelo HIV e, provavelmente, também pela ação direta do HIV, levando à necrose idiopática da adeno-hipófise.<sup>12</sup>

## ■ DISFUNÇÃO GONADAL MASCULINA

A testosterona total e sua fração livre diminuem normalmente com o envelhecimento na população geral. Não se sabe se o fenômeno ocorre de forma mais acelerada no envelhecimento dos portadores do HIV, de forma que disfunção gonadal é comum no sexo masculino. Dos pacientes do sexo masculino com doença avançada, cerca de 67% se queixam de



falta de libido e 33%, de impotência.<sup>13</sup> Em pacientes tratados com TARV, a proporção cai para aproximadamente 20%. A causa da disfunção é secundária aos baixos níveis de gonadotrofina, devido aos efeitos da desnutrição, inflamação, infecção ou como consequência do uso de várias drogas que podem inibir a produção de gonadotrofina. O hipogonadismo está associado a perda de peso, sarcopenia, impotência e redução de força.<sup>3</sup>

Nesta população, a dosagem de testosterona total pode não refletir com acurácia os níveis de testosterona, devido a variações nos níveis de globulina carreadora de hormônio sexual (SHBG) e albumina, as quais também devem ser dosadas. Para fazer o diagnóstico correto, deve-se dosar testosterona total, SHBG e albumina para cálculo de testosterona livre e biodisponível. É sempre importante determinar se o hipogonadismo é primário (falência testicular) ou secundário (disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário). A disfunção secundária é a mais frequentemente encontrada nos portadores do HIV, cursando com baixos níveis de gonadotrofina. A reposição de testosterona resulta em aumento de massa magra, melhora da qualidade de vida e da depressão, podendo haver ganho de até 8% na massa magra após 1 ano de tratamento.<sup>3</sup> A testosterona pode ser utilizada por via intramuscular, transdérmica ou oral. O papel de esteroides anabolizantes, como nandrolona e oxandrolona (lembrar da hepatotoxicidade), associados aos exercícios de musculação ainda não está firmado.

A ocorrência de ginecomastia e de elevação da prolactina foram descritas em portadores do HIV. Entretanto, na maioria dos casos, a ginecomastia não é verdadeira, fazendo parte da síndrome de lipodistrofia, uma redistribuição de gordura pelo corpo em pacientes que usam TARV por longos períodos.<sup>9</sup>

## ■ DISFUNÇÃO GONADAL FEMININA

Bem menos estudada do que a masculina, a disfunção ovariana é pouco comum entre as mulheres com HIV/AIDS. A amenorreia acomete cerca de 25% das pacientes sem uso de TARV, e 50% não ovulam quando a contagem de células T CD4+ está baixa.<sup>4</sup>

## ■ SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

A hiponatremia com hipercalemia são os distúrbios hidroeletrólíticos mais comuns em portadores do HIV hospitalizados. A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) responde por metade dos casos de hiponatremia associados a HIV/AIDS por excreção elevada de sódio na urina. A SIADH pode ser causada por várias infecções e neoplasias, e o tratamento consiste em restrição hídrica e, em casos extremos, reposição com salina hipertônica.<sup>3</sup>

É importante lembrar que a trimetoprima, medicação muito utilizada na combinação com sulfametoxazol, para tratamento de PCP pode ser causa frequente de hipercalemia, por ação direta sobre o túbulo renal.<sup>3</sup>

## ■ DISFUNÇÃO DA GLÂNDULA TIREOIDE

Casos de hipotireoidismo podem ser encontrados após tireoidite por *Pneumocystis jiroveci*, CMV, MAC, *Cryptococcus neoformans*, *Rhodococcus equi*, *Aspergillus fumigatus* e Sarcoma de



Kaposi. Porém a maioria dos casos tem etiologia autoimune por tireoidite de Hashimoto, como na população em geral. Os clínicos devem ficar alertas para a possibilidade da ocorrência de hipotireoidismo em pacientes com Tireoidite de Hashimoto após o início da TARV, no contexto da restituição incompleta da imunidade (Síndrome de Imunorreconstituição ou IRIS).<sup>14</sup> Observações recentes demonstraram um aumento na prevalência de hipotireoidismo primário. Um estudo francês mostrou que 2,6% de 350 pacientes infectados pelo HIV tinham hipotireoidismo clínico e 6,6% apresentavam doença subclínica. Fatores preditivos para o hipotireoidismo estavam ligados ao uso de estavudina (D4T), baixa contagem de células T CD4+ e sexo masculino.<sup>15</sup>

## ■ COMPLICAÇÕES METABÓLICAS RELACIONADAS AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E AOS ANTIRRETROVIRAIS: DISLIPIDEMIA, RESISTÊNCIA À INSULINA, DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇAS ÓSSEAS

O sucesso da TARV em controlar a replicação do HIV, permitindo a restauração do sistema imune, foi acompanhado do reconhecimento de complicações metabólicas importantes, que resultam em aumento do risco de doença cardiovascular (DCV). Assim, ocorre diminuição das complicações infecciosas, com exceção da tuberculose, que pode acometer indivíduos mesmo com contagens de células T CD4+ mais altas. Por razões ainda não definidas, pacientes infectados pelo HIV, mesmo com supressão viral máxima obtida pela TARV, apresentam risco aumentado de doenças prevalentes em pessoas de faixas etária mais elevadas, como neoplasias não definidoras de AIDS, DCV, doença renal, osteopenia e osteoporose, hepatopatias, “fragilidade” ou *frailty* (perda de massa muscular, exaustão, fraqueza e lentidão) e, em alguns casos, complicações neurológicas. Essas condições são observadas no processo de envelhecimento e são causadas, pelo menos em parte, pelo processo inflamatório crônico relacionado com a infecção pelo HIV. Os pacientes que não conseguem elevação robusta da contagem de células T CD4+ têm risco maior de câncer, doença hepática e, provavelmente, de DCV.<sup>16</sup>

### ■ Lipodistrofia associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e a terapia antirretroviral combinada de alta potência

Alterações antropométricas em portadores do HIV têm sido agrupadas sob o termo lipodistrofia, o qual inclui a lipoatrofia e a lipo-hipertrofia. A avaliação do depósito de gordura pode ser feito por meio da autoavaliação, da percepção do profissional de saúde, das medidas antropométricas, da ressonância nuclear magnética (RNM), da tomografia computadorizada (TC) e da absorção de dupla emissão de raios X (DEXA) de corpo inteiro, estes mais utilizados nas pesquisas do que na clínica.

Apesar de compartilharem dos mesmos fatores de risco, incluindo idade avançada, sexo masculino e AIDS mais avançado (baixo nadir de linfócitos T CD4+), a patogênese desses distúrbios é distinta. A ocorrência de ambas, lipoatrofia e lipo-hipertrofia, é mais bem denominada lipodistrofia mista.<sup>16</sup>

#### ■ Lipoatrofia

A alteração antropométrica mais comum em indivíduos recebendo TARV é a perda de adipócitos subcutâneos, mais evidente na face, nas nádegas, nas pernas e nos braços,



afetando mais de 30% dos pacientes. A lipoatrofia de face inicia-se na região malar e se estende, deixando bem evidente o sulco nasogeniano, o que confere aos pacientes aparência envelhecida, como estigma da doença. As veias superficiais dos membros superiores e inferiores se tornam bastante aparentes, porém não tortuosas. Em muitas oportunidades, são confundidas com varizes nos membros inferiores. Todo o quadro pode diminuir a autoestima dos pacientes e comprometer a adesão à TARV.

A exposição à primeira geração de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), a saber, estavudina (D4T) e zidovudina (AZT), é o fator de risco mais importante no desenvolvimento da lipoatrofia, por causar disfunção mitocondrial nos adipócitos, levando à apoptose dos mesmos, por meio da inibição da enzima gama-DNA-polimerase, com consequente depleção do DNA mitocondrial. Outros ARVs também podem piorar a lipoatrofia, incluindo alguns IPs, como nelfinavir e indinavir, cujo uso foi praticamente abolido. O atazanavir, IP ainda bastante utilizado, parece ter pouco efeito na gênese da lipoatrofia. O papel dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), principalmente do efavirenz (EFV), como fator isolado ainda é controverso.<sup>17</sup> Existe também predisposição genética para a lipoatrofia.<sup>18</sup>

O tratamento mais eficaz para a lipoatrofia é evitar o uso de AZT e de D4T e optar pelos ITRNs de segunda geração, abacavir e tenofovir (TDF - este um inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleotídeo), que não alteram a composição de gordura corporal porque não inibem a enzima gama-DNA-polimerase. A substituição dos ARVs leva à restauração de gordura lenta e provavelmente incompleta.<sup>17</sup> Os demais tratamentos medicamentosos propostos foram decepcionantes: uridina, tiazidolonas e pravastatina não são recomendados.<sup>16</sup> O único tratamento realmente eficaz é o preenchimento facial, que pode ser feito com gordura ou com outras substâncias sintéticas. No Brasil, o metacrilato é o preenchedor mais utilizado, pois, além de se obter excelentes resultados estéticos e duradouros, ele tem um custo menos elevado. A regulamentação desse procedimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu inicialmente pela Portaria GM nº 2582/2004.<sup>19</sup>

### ■ Lipo-hipertrofia

Um subgrupo de pacientes desenvolve acúmulo anormal de gordura localizada chamada de lipo-hipertrofia, bastante típica dos que são bem-sucedidos na TARV. Ela se caracteriza pelo acúmulo de gordura na região intra-abdominal e/ou na região dorso-cervical. O acúmulo de tecido adiposo intra-abdominal é a apresentação mais frequente, levando ao aumento da circunferência abdominal com protrusão dos órgãos, o que causa, por vezes, desconforto abdominal e/ou flatulência. Estudos com TC e/ou RNM evidenciaram perda do tecido adiposo subcutâneo com acúmulo de gordura em mesentério e retroperitônio. A hipertrofia do tecido adiposo dorsocervical (giba de búfalo) é decorrente do acúmulo de gordura no tecido subcutâneo, similar ao observado na Síndrome de Cushing, sendo, porém, independente do cortisol sérico. As mulheres podem apresentar também aumento do volume das mamas.<sup>16</sup> Essa gordura ectópica pode levar a efeitos metabólicos adversos, como a resistência à insulina. A etiologia da lipo-hipertrofia ainda é desconhecida e parece ser multifatorial. As alterações estão ligadas ao risco aumentado de DCV e DM tipo 2.<sup>20</sup> Do mesmo modo, também aumentam o risco de esteatose hepática e decréscimo de densidade mineral óssea (BMD).<sup>16</sup> Infelizmente a estratégia de troca de ARV não tem mostrado bons



resultados no tratamento e/ou na prevenção da complicação.<sup>21</sup> O mais recomendável é a mudança de estilo de vida, incluindo exercícios de resistência e aeróbicos, bem como alimentação balanceada. Alguns ensaios com terapia medicamentosa foram, na sua maioria, pouco encorajadores. A metformina, com objetivo de reduzir a lipohipertrofia, foi utilizada em pacientes com intolerância a glicose e hiperinsulinemia, ocorrendo modesta perda de gordura abdominal, mas com acentuação da lipoatrofia. A testosterona reduziu os adipócitos subcutâneos, mas não os viscerais. O uso do hormônio do crescimento recombinante (GHR) em doses suprafisiológicas reduziu em até 20% a adiposidade visceral em ensaio controlado com placebo.<sup>22</sup> Contudo, seu uso não foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), pelo fato de a suspensão do tratamento reverter ao quadro anterior e o uso a longo prazo poder causar resistência à insulina, DM tipo 2, artralgias e/ou edema periférico. A droga tesamorelin (Egrifta®) é o primeiro e único tratamento indicado e liberado pelo FDA em novembro de 2010, para induzir e manter a redução do excesso de gordura visceral em pacientes HIV positivos com lipodistrofia. Trata-se de uma droga sintética que atua como análogo do fator de liberação do hormônio de crescimento endógeno, sendo bem-tolerada.<sup>23</sup>

### ■ Alterações no metabolismo lipídico e DCV

Os pacientes com AIDS sem TARV já apresentam caracteristicamente hipertrigliceridemia, redução do colesterol total, baixa concentração de colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL) e predominância de pequenas partículas de colesterol contido nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL).<sup>9</sup> As dislipidemias são extremamente frequentes entre os portadores do HIV e resultam em significativo aumento no risco de DCV. O estudo *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study* (DAD) investigou a incidência de acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares nessa população e a associação dos fatores de risco para DCV com a TARV, com participação de mais de 20 mil pacientes. Uma publicação realizada pelo grupo no ano de 2007 confirmou a existência de associação entre a duração da TARV e o aumento no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), com um RRa = 1,16 por ano de exposição à TARV (IC 95%: 1,09-1,23). A incidência de IAM foi de 1,5/1.000 pessoas/ano entre os que não eram expostos aos IPs e 6,0/1.000 pessoas/ano entre os expostos aos IPs.<sup>24</sup>

A DCV aterosclerótica tornou-se a principal causa de morte de portadores do HIV nos países desenvolvidos. Esses pacientes têm risco elevado de aproximadamente 2 vezes de apresentar IAM quando comparados a indivíduos da mesma faixa etária e de mesmo sexo. Ainda não se conhece exatamente a fisiopatologia do fenômeno, mas sabe-se que os fatores clássicos correlacionados com a DCV na população geral estão envolvidos, como alta prevalência de dislipidemia causada pela TARV, hipertensão arterial e DM. Existem fatores comportamentais, frequentemente observados na população infectada, que também estão relacionados à elevação do risco de DCV, como alta prevalência de tabagismo, sempre superior a 50% em múltiplos estudos e maior relação cintura-quadril nos infectados com relação aos não infectados.<sup>25</sup>

A dislipidemia associada à TARV é caracterizada pelo aumento nos níveis de VLDL (maior transportador de triglicerídeos), LDL, Lipoproteína-a e redução do HDL, alterações diretamente relacionadas com o risco de aterosclerose e suas complicações, como IAM e DCV periférica, mesmo em indivíduos sem infecção pelo HIV.<sup>26</sup>

O tratamento da dislipidemia em portadores do HIV deve considerar as mesmas metas recomendadas para a população geral, após análise global dos demais fatores de



risco. É recomendado sempre iniciar com medidas não medicamentosas e na persistência da dislipidemia, iniciar o manejo farmacológico, com extrema cautela. A elevação dos níveis de triglicérides, fenômeno frequente nesse grupo populacional, deve ser tratada. Quando a alteração for acompanhada de DCV preexistente, histórico familiar precoce de DCV ou HDL-C < 40 mg/dL, o tratamento farmacológico deve ser considerado.<sup>27</sup>

As medidas não farmacológicas tais como suspensão do tabagismo (a interrupção do fumo eleva as taxas de HDL), controle nutricional e atividade física compõem um estilo de vida que contribui para equilíbrio metabólico, redução da distribuição inadequada de gordura corporal e formação de massa muscular.

Os medicamentos utilizados no tratamento da dislipidemia desse grupo são fibratos e estatinas. No caso de hipertrigliceridemia isolada, além dos fibratos, ácidos graxos ômega-3 ou niacina podem ser prescritos.

A primeira escolha para a dislipidemia mista é a classe de fibratos,<sup>27</sup> com as seguintes doses recomendadas:

- **Bezafibrato:** 400 mg a 600 mg/dia.
- **Genfibrozila:** 900 mg a 1.200 mg/dia.
- **Etofibrato:** 500 mg/dia.
- **Fenofibrato:** 250 mg/dia.
- **Cipofibrato:** 100 mg/dia.

Para o tratamento da hipercolesterolemia, as estatinas devem ser utilizadas, com exceção da sinvastatina e a lovastatina. Essa classe de drogas é metabolizada via citocromo P450, logo interage com os IPs, o que pode elevar o nível sérico das estatinas, com o aumento dos efeitos adversos, incluindo a rabdomiólise. Teoricamente, as estatinas mais seguras para uso em associação aos IPs são a pravastatina (cuidado com interação com o IP darunavir), a fluvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina. Quando for necessário associar fibrato com estatina, deve-se ficar atento ao maior risco de rabdomiólise.<sup>27</sup> As estatinas devem ser iniciadas em baixa dosagem, e as doses recomendadas são:

- **Pravastatina:** 20 mg a 40 mg/dia.
- **Fluvastatina:** 20 mg a 40 mg/dia.
- **Atorvastatina:** 10 mg a 80 mg/dia.
- **Rosuvastatina:** 10 mg a 40 mg/dia.

Singh *et al.* demonstraram que a atorvastatina e a rosuvastatina são mais potentes para diminuir os níveis de colesterol total, colesterol-LDL e colesterol não HDL nesse grupo, com baixa toxicidade.<sup>28</sup>

Outra estratégia terapêutica consiste na troca de medicamentos que compõem a TARV, substituindo classes de medicamentos ou drogas específicas que têm impacto negativo no metabolismo lipídico (ex: lopinavir/ritonavir) por drogas com menor impacto (p. ex.: atazanavir). Muitas vezes, os clínicos ficam relutantes em seguir essa conduta porque pode ter impacto desfavorável no controle viral da infecção pelo HIV.<sup>16</sup>

## ■ **Diabetes mellitus e resistência à insulina**

A prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e DM tem sido demonstrada em vários estudos. Em um deles, p. ex., a incidência de DM tipo 2 foi 4 vezes maior em homens HIV-positivos recebendo TARV do que em indivíduos não infectados.<sup>9</sup>



A elucidação dos fatores que estão envolvidos no processo de alterações na homeostase da glicose, especialmente resistência à insulina, ainda permanece como um grande desafio, atualmente explicado por 3 hipóteses não excludentes, que seriam a inibição da atividade dos transportadores de glicose na membrana plasmática (GLUT1 e GLUT4), inibição da diferenciação do pré-adipócito e indução da apoptose do adipócito maduro.<sup>26</sup> Efeitos indesejados da TARV também estão envolvidos, pela alteração no tecido adiposo, pela desregulação de ácidos graxos livres, pelo processo inflamatório e pela adipocina.<sup>9</sup>

### IMPORTANTE

O tratamento dos portadores do HIV deve seguir o da população em geral, sendo essencial o estímulo à atividade física e à alimentação balanceada. A metformina deve ser considerada como primeira linha, principalmente para os indivíduos com lipo-hipertrofia central, já que a droga pode ter algum efeito na redução da gordura visceral.

Para os indivíduos com manifestação de lipoatrofia, a pioglitazona tem preferência em relação à metformina, para que não ocorra maior perda de gordura. A saxagliptina, medicação antidiabética da classe de inibidores da dipeptidil peptidase (DDP-4), deve ser evitada em pacientes que usam TARV, porque interage com os ARVs. Os indivíduos HIV-positivos que apenas exibam intolerância à glicose devem ser considerados para o tratamento com metformina, além da mudança no estilo de vida, principalmente se tiverem idade inferior a 60 anos, IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> e apresentarem lipo-hipertrofia central.<sup>9</sup>

## ■ Alterações ósseas

### Osteopenia e osteoporose

Com o envelhecimento da população portadora de HIV, mais comorbidades vão se somando à infecção crônica controlada pela TARV e a seus efeitos indesejados. A osteopenia e a osteoporose vão aparecer em indivíduos mais jovens, podendo a osteoporose ter prevalência até 3 vezes maior nesse grupo, mais evidentes entre os que estão em uso de TARV.

A etiologia parece ser multifatorial e provavelmente representa complexa interação entre a infecção pelo HIV, fatores de risco tradicionais para osteoporose (má-nutrição, baixo peso, altas taxas de uso de tabaco e álcool, baixos níveis de vitamina D) e fatores ligados à TARV. Indivíduos infectados que nunca fizeram uso de TARV têm alta prevalência de osteopenia, provavelmente mediada pelos efeitos sistêmicos do processo inflamatório crônico na remodelagem óssea, por aumento da atividade osteoclástica e diminuição da formação óssea pela promoção de apoptose de osteoblastos. O hipogonadismo também pode ser fator adjuvante. Os componentes da TARV também parecem influenciar a perda de massa óssea. O tenofovir, muito utilizado atualmente, apesar de ainda não estar bem-estabelecido, tem sido relacionado com perda aguda de massa óssea. Outros fatores secundários também devem ser afastados, como uso de glicocorticoides, síndrome disabsortiva, abuso de opiáceos, baixa contagem de células T CD4+, duração da infecção pelo HIV, lipodistrofia, resistência à insulina e hiperlactatemia.

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) sugere densitometria óssea para portadores do HIV a partir dos 50 anos de idade que apresentem 1 ou mais fatores de risco adicionais para osteopenia e/ou osteoporose. Uma vez que tais fatores



são extremamente prevalentes nesse grupo, a maioria dos pacientes se enquadra nessa rotina. Se o exame não indicar necessidade de tratamento, deverá ser repetido a cada 2 a 5 anos, dependendo do caso.<sup>29</sup>

As medidas gerais são as recomendadas para a população em geral, com alimentação balanceada, ingestão de quantidades adequadas de cálcio e de vitamina D. Especificamente, é recomendado 1.000 mg a 1.500 mg de cálcio e 800 IU a 1.000 IU de vitamina D diariamente. Expor-se moderadamente ao sol, realizar exercícios aeróbicos diários, de fortalecimento muscular, de equilíbrio para prevenção de quedas, parar de fumar e limitar a ingestão de álcool também são práticas recomendadas.

No caso de necessidade de terapia medicamentosa, os bifosfonatos estão indicados como potentes inibidores da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. A recomendação de um deles vai depender da experiência do médico e da possível adesão do paciente à prescrição semanal, mensal ou anual.

## Osteonecrose

A necrose avascular da cabeça do fêmur é uma complicação que parece ocorrer com mais frequência entre os portadores do HIV. Entre os fatores predisponentes, encontram-se uso de IPs, hiperlipidemia, uso de corticoides, uso de álcool e de drogas. Uma metanálise recente apontou ação indireta dos IPs, via indução de dislipidemia.<sup>30</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981; 30: 250-2.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338: 853-60.
- Sinha U, Sengupta N, Mukhopadhyay P, Roy KS. Human immunodeficiency virus endocrinopathy. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15: 251-60.
- Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Biller BM, Askari H, Wang E, et al. Body composition and endocrine function in women with acquired immunodeficiency syndrome wasting. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1332-7. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 3360.
- Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. Lancet. 1998; 351: 1881-3.
- Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. Clin Interv Aging. 2008; 3: 453-72.
- Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR, Alencar R, Ayres de Castilho E. Late entry into HIV care: estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. PLoS One. 2011; 6: e14585.
- Freda PU, Wardlaw SL, Brudney K, Goland RS. Primary adrenal insufficiency in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79: 1540-5.
- Brown TT. Endocrine Disorders: Evaluation and Management. CCO inPractice™ - Free Resource - Endocrine Disorders Evaluation and Management\_nov,2011.
- Groll A, Schneider M, Althoff PH, Falkenbach A, Helm EB, Keul HG, et al. [The morphology and clinical significance of pathologic changes of the adrenals and hypophysis in AIDS]. Dtsch Med Wochenschr. 1990; 11513: 483-8.
- Penzak SR, Formentini E, Alfaro RM, Long M, Natarajan V, Kovacs J. Prednisolone pharmacokinetics in the presence and absence of ritonavir after oral prednisone administration to healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40: 573-80.



12. Ferreiro J, Vinters HV. Pathology of the pituitary gland in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Pathology*. 1988; 20: 211-5.
13. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S. Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 857-64.
14. Rosenfeld CR, Calabrese LH. Progression of autoimmune thyroiditis in an HIV-infected woman on HAART. *AIDS Read*. 1999; 9: 393-4, 397.
15. Beltran S, Lescure FX, Desailoud R, Douadi Y, Smail A, El Esper I, et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 579-83.
16. Brown TT, Glesby MJ. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8: 11-21.
17. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS*. 2006; 20: 2043-50.
18. Ranade K, Geese WJ, Noor M, Flint O, Tebas P, Mulligan K, et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS*. 2008; 22: 1561-8.
19. Ministério da Saúde. Portaria N<sup>o</sup> 2.582/GM Em 2 de dezembro de 2004. [Acesso em 10/03/2012]. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/Gm/GM-2582.htm>.
20. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 130-9.
21. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1219-30.
22. Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, Wanke C, Thompson M, Saag M, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 353: 239-52.
23. Falutz J, Allas S, Mamputu JC, Potvin D, Kotler D, Somero M, et al. Long-term safety and effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analogue, in HIV patients with abdominal fat accumulation. *AIDS*. 2008; 22: 1719-28.
24. DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1723-35.
25. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, Leport C, Le Moal G, Amouyel P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 292-8.
26. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, Manfro WC. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 561-8.
27. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos - 2008. [Acesso em 10/03/2012]. Disponível em <http://www.aids.gov.br>.
28. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 387-95.
29. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 937-46.
30. Matos MA, Alencar RW, Matos SS. Avascular necrosis of the femoral head in HIV infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11: 31-4.



SERGIO KOIFMAN  
ROSALINA JORGE KOIFMAN

## INTRODUÇÃO

O ciclo reprodutivo constitui o mecanismo desenvolvido ao longo da evolução que possibilita a formação e o desenvolvimento de novos seres aptos à procriação, e garante, assim, a perpetuação da espécie. Consiste em uma série de etapas que se iniciam antes da concepção, perpassam o período da embriogênese, a infância, a puberdade, a adolescência e a vida adulta e viabilizando a formação de novos indivíduos que possam reiniciar com êxito o mesmo ciclo sucessivamente ao longo do tempo.

Nesse processo, os hormônios esteroides desempenham um papel primordial, garantindo que as diferentes etapas do ciclo reprodutivo se desenrolem adequadamente. A partir das moléculas de colesterol, predecessor dos hormônios esteroides, realiza-se sua transformação sob ação enzimática levando à produção, p. ex., de cortisol e aldosterona na glândula suprarrenal e do estradiol no ovário. Sob a ação dos hormônios esteroides distribuídos pela corrente sanguínea, irão ocorrer os mecanismos de homeostase endócrina entre o hipotálamo, a hipófise e os testículos ou ovários, constituindo-se, assim, o eixo gonadal. As etapas desse processo de transformações irão desenvolver-se tanto no organismo materno, como na placenta e no feto, ressaltando a importância do período intrauterino para as etapas cruciais do início do ciclo reprodutivo.

Neste capítulo, será analisado o papel de algumas exposições exógenas que irão afetar os sensíveis mecanismos de homeostase de todo o sistema endócrino, acarretando modificações na fisiologia reprodutiva do indivíduo ao longo de todas as etapas da vida.

## DESREGULADORES ENDÓCRINOS: CONCEITO E EFEITOS BIOLÓGICOS

Denominam-se desreguladores ou interferentes endócrinos (*endocrine disrupters*, ou *endocrine disruptors* na língua inglesa) as substâncias químicas exógenas que apresentam atividade hormonal e podem alterar a homeostase do sistema endócrino. Essas substâncias podem também afetar órgãos que respondem aos estímulos hormonais. Os efeitos dos interferentes endócrinos resultam de sua semelhança com hormônios endógenos, da capacidade de serem antagonistas aos efeitos dos hormônios, de alterar o padrão de síntese e o metabolismo dos mesmos, ou modificar a atuação dos receptores hormonais.<sup>1</sup>

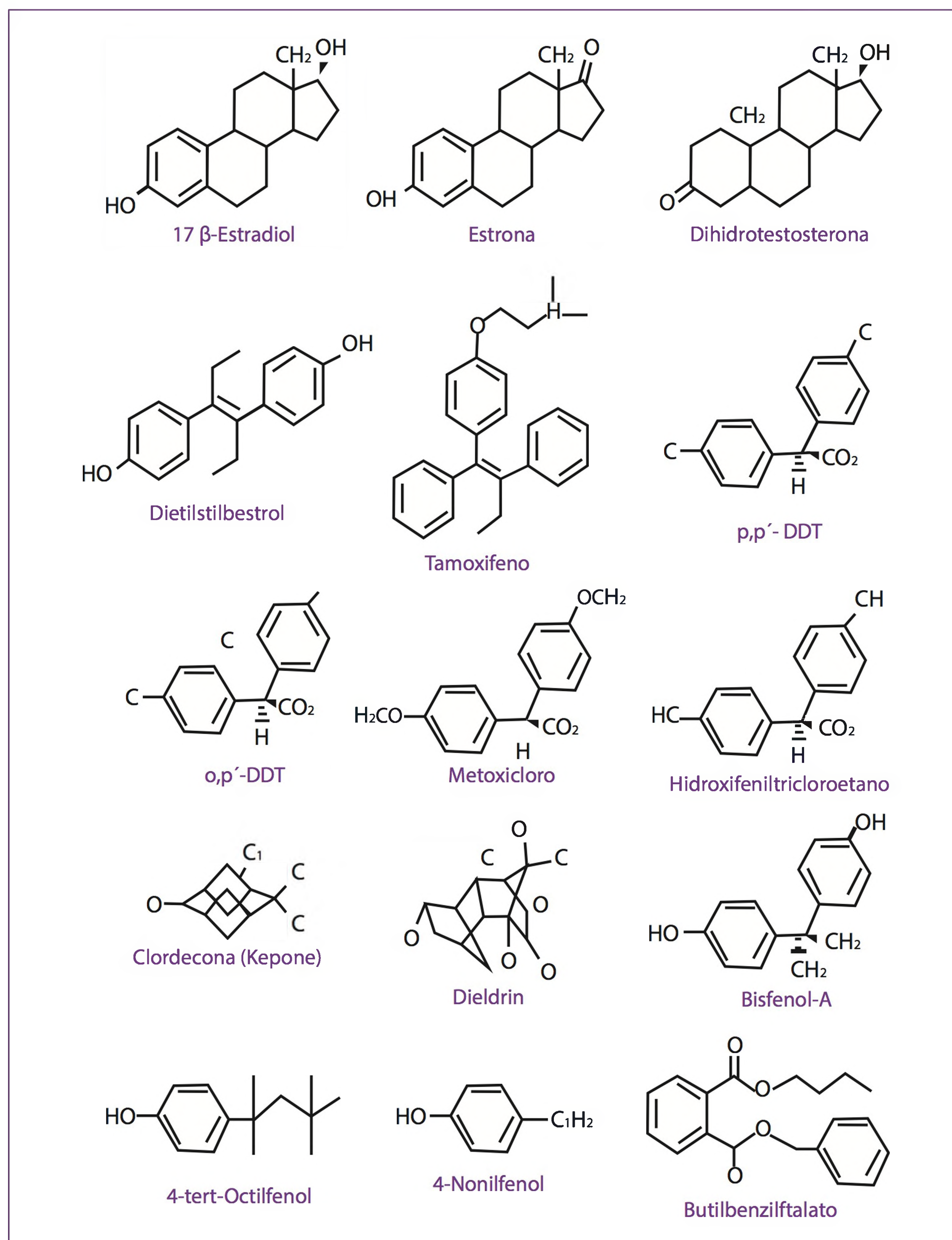


Como os hormônios esteroides possuem uma estrutura molecular com anéis aromáticos, outras substâncias químicas com estrutura similar podem apresentar ação de desregulador endócrino (Figura 38.1). Entre estas se incluem diferentes substâncias químicas que apresentam efeitos estrogênicos ou antiandrogênicos, entre as quais encontram-se descritas na literatura as seguintes:

- Organoclorados, substâncias que contêm átomos de cloro em suas moléculas, como o dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT) e seus metabólitos, como DDE, indicador de exposição crônica a este pesticida. Foi empregado no controle de vetores a partir da década de 1940 e na agricultura, até o início de seu banimento em vários países a partir da década de 1970. Além do DDT, incluem-se nesta categoria Hexaclorociclohexano (HCH), Hexaclorobenzeno (HCB), Mirex, Endosulfan, Aldrin, Dieldrin, Clordano, e diversas outras substâncias utilizadas como plaguicidas. Embora a comercialização dos organoclorados esteja proibida, eles ainda são detectados porque depositam-se no tecido adiposo, persistindo por décadas no organismo.
- Bifenilas policloradas (PCBs), utilizadas no passado como isolantes térmicos nos transformadores elétricos, plastificantes em tintas e produtos de borracha.
- Bisfenol-A, utilizado na fabricação de plásticos, diversos materiais dentários como resinas e selantes, retardante de chamas (tetrabromo-bisfenol A). É empregado na manufatura de diversos recipientes plásticos, incluindo mamadeiras, que, aquecidos, podem liberar suas moléculas.
- Dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDDS ou dioxinas) e dibezofuranos policlorados (PCDFs ou furanos), substâncias produzidas pela combustão de plásticos e outros materiais, sendo carcinogênicas. A substância 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) é uma das mais intensas substâncias tóxicas conhecidas, usada como desfolhante (agente laranja) na guerra do Vietnã.
- Alquifenois, empregados na produção de detergentes industriais e espermicidas.
- Ftalatos, utilizados desde a década de 1930 na fabricação de conservantes, recipientes de alimentos e plásticos, sendo empregados para dar consistência, incluindo chupetas, garrafas de plástico e outros.
- Bifenilas bromadas, empregadas na fabricação de retardantes de chamas.
- Parabenos, utilizados na fabricação de perfumes e fragrâncias.
- Benzofenona e cânferos, empregados na fabricação de filtros solares.
- Vinclozolin, fungicida empregado na agricultura, como na cultura da uva e de outras frutas.
- Tributílo-estanho, utilizado na pintura dos cascos de embarcações como substância antimoluscos e antialgas.

O interesse nesse amplo conjunto de produtos decorre de seus efeitos endócrinos de importância crescente na literatura enquanto substâncias químicas capazes de interagir com o eixo gonadal. Por exemplo, a exposição de animais ao bisfenol-A é capaz de reduzir a contagem e a motilidade de espermatozoides e causar alterações no tecido mamário,<sup>2</sup> refletindo seu potencial de interferir nos mecanismos fisiológicos do sistema endócrino. Nesse sentido, um mesmo desregulador endócrino como o bisfenol-A pode apresentar ações diversas órgão-específicas, sendo antiandrogênico, com efeitos antagonistas no testículo, e agonista, com efeitos estrogênicos na mama.





**FIGURA 38.1** Estruturas químicas de alguns compostos naturais e sintéticos capazes de interagir com receptor de estrógeno. Fonte: Fontenele *et al.*, 2010.<sup>6</sup>

Como o fenômeno da homeostase endócrina é específico para cada indivíduo, e os níveis hormonais variam segundo o sexo, a idade e o momento no qual se realiza sua aferição, a caracterização da ação de um interferente endócrino também o é. Assim, as nuances advindas dessa especificidade geram dificuldades no estabelecimento de



padrões que tipifiquem a partir de qual nível de exposição a uma dessas substâncias passará a ocorrer um efeito modificador do equilíbrio endócrino.<sup>3</sup>

## ■ DESREGULADORES ENDÓCRINOS: DESFECHOS REPRODUTIVOS

A ação dos diferentes interferentes endócrinos na esfera reprodutiva é múltipla, atinge ambos os sexos e pode manifestar-se em diversas faixas etárias. Entre estas, pode-se citar modificações na qualidade do esperma humano e animal, mortalidade fetal, Apgar insatisfatório, baixo peso ao nascer, prematuridade, alterações na proporção de nascimentos de sexo masculino, puberdade precoce, infertilidade, disfunção erétil, malformações congênitas, síndrome dos ovários policísticos, endometriose, doenças tireoidianas e câncer de testículo, existindo evidências sugestivas em relação a sua associação causal com o câncer de mama.<sup>4-6</sup>

Um das características demográficas marcantes da espécie humana é a maior frequência de nascimentos masculinos, a qual é da ordem de 56% a 57% do total de nascimentos. Ao longo da vida, a mortalidade no sexo masculino é superior que no feminino em todas as faixas etárias, acreditando-se que a maior frequência de nascimentos de varões tenha sido uma alternativa evolutiva compensatória. Em episódios de elevada contaminação ambiental, como o acidente em uma fábrica de dioxinas em Seveso, Itália, no ano de 1976, foi verificado declínio na proporção de nascimentos masculinos.<sup>7</sup> Tendência similar vem sendo observada nos municípios agrícolas do estado do Paraná, com grande produção agrícola e uso de pesticidas, verificando-se queda na proporção de nascimentos masculinos, que variam entre 40% a 50%.<sup>8</sup>

O efeito de interferência endócrina das substâncias químicas não é exclusivo para a espécie humana. Nos Estados Unidos, foi observado que sapos que vivem em lagos próximos a áreas agrícolas com uso intensivo do herbicida atrazine passaram a apresentar disgenesia gonadal com hermafroditismo e oogênese testicular, o que caracteriza um fenômeno de feminilização quimicamente induzido da espécie.<sup>9</sup> Um fenômeno oposto vem sendo descrito em ostras, cracas, algas, mexilhões e outros organismos marinhos expostos à substância química tributil-estanho, observando-se a masculinização da genitália feminina em caramujos marinhos com a formação de pênis e *vas deferens*, fenômeno denominado como *imposex*.<sup>10</sup>

Os 2 exemplos retratam que os impactos da exposição aos desreguladores endócrinos na saúde humana e na vida animal refletem um fenômeno comum, alcançando o conjunto de seres vivos, e que a análise de exposições isoladas de cada uma das exposições ou das espécies atingidas seria insuficiente para uma abordagem abrangente do problema. O projeto Endocrine Disruption Research, 2007 (EDEN)<sup>11</sup> consistiu em uma iniciativa de cientistas da União Europeia para analisar, de forma integrada, os efeitos dos interferentes endócrinos na vida humana e animal, explorando seus mecanismos de ação em misturas de substâncias e baixas dosagens de exposição. Cerca de 150 diferentes interferentes endócrinos foram analisados, e os resultados do projeto apontam para as evidências de que a exposição simultânea a diferentes interferentes endócrinos tenha um padrão acumulativo. Os estudos experimentais evidenciam que desreguladores endócrinos de baixa potência e em níveis reduzidos de exposição podem interagir produzindo efeitos combinados quando presentes em quantidade suficiente. Nesse sentido, o Relatório Final aponta para a necessidade premente no desenvolvimento de biomarcadores da exposição acumulada aos interferentes endócrinos.



O conjunto de trabalhos analisados confirma o papel do eixo hipotálamo-hipofisário como extremamente sensível aos efeitos dos interferentes endócrinos, os quais afetam diretamente o desenvolvimento sexual precoce observado após a exposição àquelas substâncias. O impacto acarretado na síntese de hormônios esteroides inclui a diferenciação sexual, a reprodução e outros processos não reprodutivos, como a neurodiferenciação.<sup>11</sup>

## PROGRAMAÇÃO INTRAUTERINA

A partir da década de 1980, começaram a ser publicadas investigações que relatavam maior ocorrência de desfechos crônicos, como a mortalidade por doença coronariana, em localidades na Inglaterra caracterizadas por baixas condições de vida no início do século XX.<sup>12</sup> Os indicadores de saúde nessas regiões na década de 1920 revelavam percentual elevado de nascidos com baixo peso, ou que apresentavam importante déficit ponderal nos primeiros anos de vida. Os resultados foram considerados surpreendentes, pois, com a descoberta dos fatores de risco associados às doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2, tabagismo, sedentarismo, entre outros), a partir da década de 1960, esperava-se que as doenças cardiovasculares impactassem, sobretudo nas áreas de alto nível socioeconômico, e não nos grupos populacionais que viviam os primeiros anos de vida em condições de privação econômica. Com o passar do tempo, evidências do mesmo tipo de associação passaram a ser descritas em relação à intolerância a glicose, ao *diabetes mellitus*, à obesidade, à insuficiência renal e a diversos outros desfechos crônicos.

As observações contribuíram para o surgimento da hipótese de que o feto tenderia a moldar o padrão de desempenho funcional de seus órgãos em função do microambiente no qual se desenvolve. Dessa maneira, frente às condições de restrição no aporte calórico (p. ex., fome materna, diabetes, entre outros), os órgãos do feto enfrentariam as condições restritivas em um processo adaptativo para sobreviver em condições de desempenho acorde com o microambiente circundante. Nesse sentido, o pâncreas desenvolveria menor quantidade de células beta, o coração teria menor quantidade de miócitos, os rins desenvolveriam menor quantidade de néfrons, entre outras alterações que privilegiem o desenvolvimento do cérebro. Esse conjunto de modificações recebeu a denominação de hipótese de Barker, pela qual existiria uma plasticidade do desenvolvimento fetal, no qual o desempenho funcional de todo o organismo seria programado durante o período intrauterino.<sup>13</sup>

A modulação no organismo do feto em condições de restrição seria mediada pelo eixo endócrino hipotálamo-hipófise-adrenal, o qual estabeleceria a alocação de nutrientes segundo 3 esferas prioritárias no desenvolvimento fetal: crescimento, manutenção e reprodução. Os efeitos se caracterizariam pela redução no crescimento, exemplificado por meio de baixo peso ao nascer, menor massa muscular, crescimento reduzido do esqueleto e dos órgãos (menor número de néfrons e células beta no pâncreas) e aumento na deposição de tecido adiposo. As alterações nas funções de manutenção ocorreriam com a supressão da imunidade, a redução da capacidade de reparo dos tecidos e na sobrevivência. Finalmente, em termos de alterações na estratégia reprodutiva, o feto seria programado para apresentar menarca precoce – possibilitando a precocidade da vida reprodutiva – e menor investimento na futura prole, com redução do peso ao nascer e na idade gestacional.<sup>14</sup>



Nesse sentido, o surgimento de um novo ambiente na vida pós-natal (maiores demandas endócrinas frente a um maior aporte calórico, condições de estresse metabólico e psíquico etc.) poderia levar à incapacidade metabólica de um indivíduo modulado para viver em condições de restrição. A programação intrauterina consiste, assim, em um processo pelo qual um estímulo ou um dano ocorrido em período crítico venha a repercutir de forma irreversível, com efeitos de longa duração no desenvolvimento do indivíduo afetado.<sup>15</sup> O conjunto dessas concepções é interpretado como constituindo o campo científico relativo às origens desenvolvimentistas da saúde e do adoecimento humano – *Developmental origins of health and disease*, (DOHaD).<sup>16</sup>

Um das contribuições mais importantes de apoio às concepções da programação intrauterina no processo de adoecimento humano foi possibilitada por um conjunto de estudos epidemiológicos desenvolvidos a partir do episódio conhecido como o “Inverno da Fome” (*The Hunger Winter*). No ano de 1944, a Resistência Holandesa à ocupação do país pelas tropas alemãs desenvolveu diversas atividades de sabotagem, às quais se sucedeu intensa represália, incluindo o corte na distribuição de alimentos naquele país. Assim, o inverno de 1944-45 caracterizou-se como um período de fome intensa, com cerca de 20 mil mortos, afetando particularmente a região sudoeste do país ([http://www.verzetsmuseum.org/tweede-wereldoorlog/en/kingdomofthenetherlands/thenetherlands,june\\_1944\\_-\\_may\\_1945/the\\_hunger\\_winter](http://www.verzetsmuseum.org/tweede-wereldoorlog/en/kingdomofthenetherlands/thenetherlands,june_1944_-_may_1945/the_hunger_winter)). Após o término da guerra, iniciou-se um estudo epidemiológico, no qual se buscou reconstruir a coorte de nascidos vivos na Holanda naquele período para acompanhamento. Com base nos registros de nascimentos e arquivos paroquiais, foi possível identificar o exato período (trimestre da gravidez) no qual os indivíduos encontravam-se no período intrauterino em relação aos meses do inverno de 1944-45.<sup>14</sup> (Lumey *et al.*, 2007) Essa coorte vem sendo desde então acompanhada e, graças ao monitoramento, observou-se que os indivíduos que se encontravam no primeiro trimestre da gravidez durante o inverno de 1944-45 apresentaram riscos mais elevados ao longo da vida de desenvolverem alterações na tolerância a glicose, perfil lipídico aterogênico, obesidade, doença coronariana, microalbuminúria, esquizofrenia, distúrbios afetivos, personalidade antissocial e câncer de mama (Kyle e Pichard, 2006). Em conjunto, os resultados deram consistência à plausibilidade para a ocorrência dos efeitos descritos como associados à programação intrauterina.

## ■ DESREGULADORES ENDÓCRINOS E PROGRAMAÇÃO INTRAUTERINA

A capacidade de os interferentes endócrinos provocarem alterações na programação intrauterina, com efeitos de longo prazo na prole de gestantes a eles expostas, vem igualmente sendo documentada. Um exemplo clássico de relevância dos interferentes endócrinos na programação intrauterina foi a identificação de um agrupamento de 8 casos de **câncer de vagina** em mulheres com menos de 30 anos na região de Boston, Estados Unidos, em meados da década de 1980.<sup>17</sup> Sendo uma neoplasia rara, e com distribuição característica nas mulheres idosas, a concentração no tempo (alguns poucos anos) e no espaço (mesma região geográfica) da doença em uma faixa etária atípica (adolescentes e adultas jovens) levantava a hipótese de alguma mudança ambiental relativamente recente como a possível explicação para o agrupamento da doença em mulheres jovens. Realizou-se um estudo epidemiológico caso-controle, no



qual foram entrevistadas aquelas 8 pacientes e suas mães, bem como 32 pacientes sem câncer de mesma faixa etária e suas respectivas mães. Os antecedentes de diversas exposições das pacientes ao longo da vida e de suas mães durante a gestação (radiação ionizante, fumo, contato com animais domésticos, exposições ocupacionais, entre outros) foram analisados e, dessa maneira, foi possível observar que, durante a gestação relativa a 7 das 8 mulheres jovens com câncer de vagina, suas mães haviam feito uso do medicamento dietilstilbestrol ( $p < 0,0001$ ). A investigação evidenciou que essa terapêutica, adotada nas décadas de 1950 a 1960 no tratamento de ameaça de abortamento espontâneo, era a responsável pelas alterações ocorridas durante o período intrauterino daquelas pacientes, ocorridas cerca de 2 décadas ou mais antes do início da doença.

Desde então, é crescente na literatura a identificação de substâncias que atuam como interferentes endócrinos ao longo da vida, e inclusive durante o período pré-natal, possibilitando, assim, sua ação na programação intrauterina. Uma dessas substâncias é o bisfenol-A, cuja semelhança estrutural com o dietilstibestrol é maior que a existente com o estradiol. O fato tem sido apontado como uma evidência de que substâncias químicas com estrutura variável podem ligar-se aos receptores de estrógeno, desencadeando efeitos semelhantes àqueles que ocorreriam sob a ação de hormônios endógenos.<sup>18</sup> No caso do bisfenol-A, a ação estrogênica tem sido associada, entre outros, a alterações precursoras na **carcinogênese mamária** (hiperplasia ductal e carcionoma *in situ*) em animais,<sup>2</sup> bem como em uma esfera ampla de efeitos associados à exposição.<sup>18</sup>

A **modificação nos padrões de qualidade do esperma**, incluindo redução em sua contagem e motilidade, vem igualmente sendo descrita em países industrializados.<sup>19</sup> Já no início dos anos 1990 se observava declínio importante na contagem espermática ao longo das 5 décadas anteriores.<sup>20</sup> Embora a natureza da tendência seja ainda considerada controversa,<sup>21</sup> a infertilidade consiste em problema de saúde igualmente crescente e relacionado com a qualidade do esperma, cujos fatores causais incluem a exposição intrauterina aos interferentes endócrinos. Uma investigação que analisou a correlação entre vendas de pesticidas, em 1985, em diferentes estados do Brasil e a realização de espermograma pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em homens de 20 a 59 anos, durante o período de outubro de 1999 a setembro de 2000, observou correlação positiva ( $r = 0,60$ ) entre ambas distribuições.<sup>22</sup> Em um estudo descritivo sobre a qualidade do esperma, realizado em 127 adolescentes não fumantes de 14 a 17 anos considerados saudáveis em uma escola técnica de São Paulo, observou-se que 17,7% apresentavam motilidade  $< 50\%$ ; oligospermia (concentração menor que 5 milhões/mL) estava presente em 7,3%, e azoospermia, em 1,8%.<sup>23</sup>

Outro impacto relevante relacionado com a ação antiandrogênica de alguns desreguladores endócrinos diz respeito à incidência de malformações congênitas em homens, sobretudo **criptorquidia e hipospádia**. A maturação sexual e a função reprodutiva são dependentes da homeostase de hormônios esteroides, e a exposição do feto a substâncias com ação estrogênica ou antiandrogênica pode modificar sutilmente a relação entre estrógenos (endógenos ou exógenos) e andrógenos, afetando a diferenciação sexual dos fetos do sexo masculino.

Durante a embriogênese, as gônadas se desenvolvem inicialmente a partir do túberculo genital, originado ao redor do 34º dia após a ovulação e localizado nas adjacências dos rins embrionários a partir do mesmo tecido. Sob a ação hormonal, as



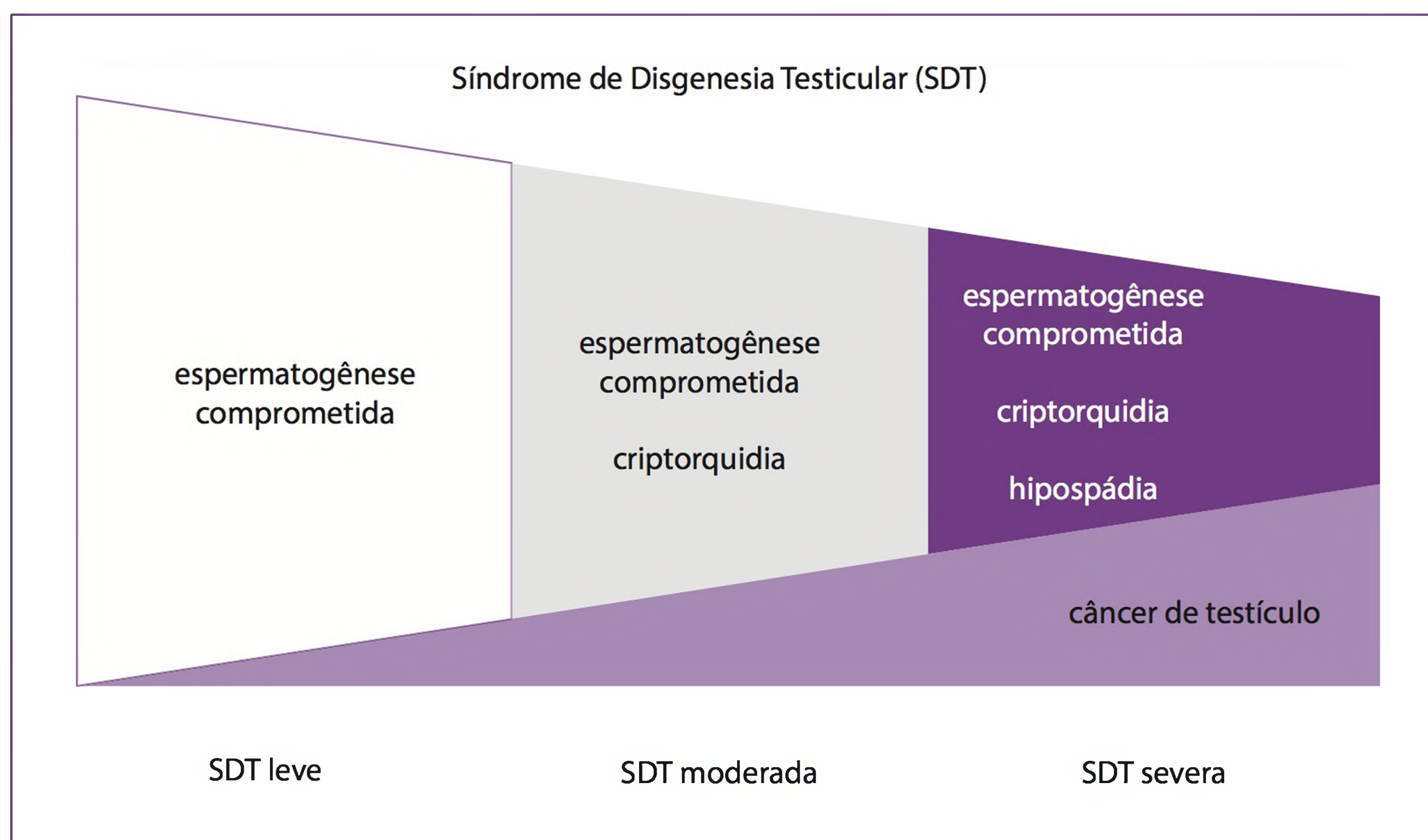
gônadas embrionárias começam a migrar pelo abdômen, alojando-se nas fossas ilíacas para formar os ovários e, sob a ação da testosterona no homem, a migração persiste, prosseguindo até a bolsa escrotal. A ação antiandrogênica de interferentes endócrinos consiste em um dos fatores para a interrupção do processo, interrompendo o descenso dos testículos e conduzindo à anomalia congênita denominada criptorquidia. As hipospádias podem resultar de um fenômeno de fusão incompleta das pregas uretrais e serem também decorrentes da exposição a agentes antiandrogênicos. Em uma investigação realizada em uma coorte de 27.100 recém-nascidos ao longo de 2 anos em área de uso intensivo de pesticidas em Campina Grande, PB, foi observada prevalência ao nascimento de 2,1% de anomalias genitais, incluindo 0,85% de criptorquidia, 0,55% de hipospadia e 0,66% de **micropênis**.<sup>24</sup> Os autores observaram que cerca de 80,4% dos pais e 58,6% das mães relataram uso de pesticidas e/ou outros interferentes endócrinos antes ou durante a respectiva gestação.

O **câncer de testículo** apresenta taxas de incidência mais elevadas nos países desenvolvidos,<sup>25</sup> sendo observado aumento de sua incidência em diversos países industrializados, embora as razões para essa tendência permaneçam em debate.<sup>26</sup> A distribuição epidemiológica de sua incidência apresenta um padrão característico de elevação na faixa etária de 20 a 44 anos, com lento declínio em grupos etários de maior idade. Entretanto, em países como a Dinamarca, a magnitude da incidência de câncer de testículo vem aumentando sucessivamente nas coortes mais jovens.<sup>27</sup> Estes autores relataram que as taxas mais elevadas da doença nos homens nascidos em 1938 na Dinamarca (cerca de 16/100 mil), apresentavam magnitude cerca de 50% menor que aquelas observadas nos nascidos 25 anos depois, em 1963.

A observação da concomitância de homens apresentando riscos elevados de infertilidade, malformações reprodutivas (criptorquidia e hipospadia) e câncer de testículo levou à definição de uma entidade nosológica denominada **Síndrome de Disgenesia Testicular** (SDT),<sup>28</sup> a qual está associada à ação de interferentes endócrinos em sua etiologia.<sup>29</sup> A existência da síndrome, posteriormente confirmada por outras investigações,<sup>19</sup> contribuiu para que a observação de seus componentes (**espermato-gênese comprometida, criptorquidia, hipospádia e/ou câncer de testículo**) não fossem mais analisados como eventos independentes e isolados, mas sim enquanto diferentes etapas na história natural de adoecimento desencadeada pelos interferentes endócrinos.<sup>30</sup> Dessa maneira, a SDT foi classificada de acordo com sua apresentação clínica, em que a presença de sintomas varia de acordo com a gravidade da síndrome: SDT leve, com predomínio das alterações espermáticas; SDT moderada, na qual a presença de criptorquidia pode acoplar-se à espermatogênese comprometida; e a SDT severa, na qual há maior frequência de sintomas, como espermatogênese alterada, criptorquidia ou hipospádia (Figura 38.2). Nas apresentações mais leves da síndrome, com predomínio do comprometimento da espermatogênese, a incidência de câncer de testículo é reduzida, elevando-se à medida que a gravidade da síndrome torna-se mais evidente.<sup>28</sup>

Segundo o Relatório Final do projeto EDEN, a exposição aos ftalatos na gravidez pode alterar o desenvolvimento sexual masculino por retardar a diferenciação celular no embrião e outros efeitos moleculares decisivos na indução da SDT, incluindo a supressão de células de Leydig ou a migração dos testículos para a bolsa escrotal.<sup>11</sup>





**FIGURA 38.2** Síndrome de Disgenesia Testicular (SDT). Fonte: Skakkebaek *et al.*, 2001.<sup>28</sup>

## ■ DESREGULADORES ENDÓCRINOS NA PRÁTICA CLÍNICA

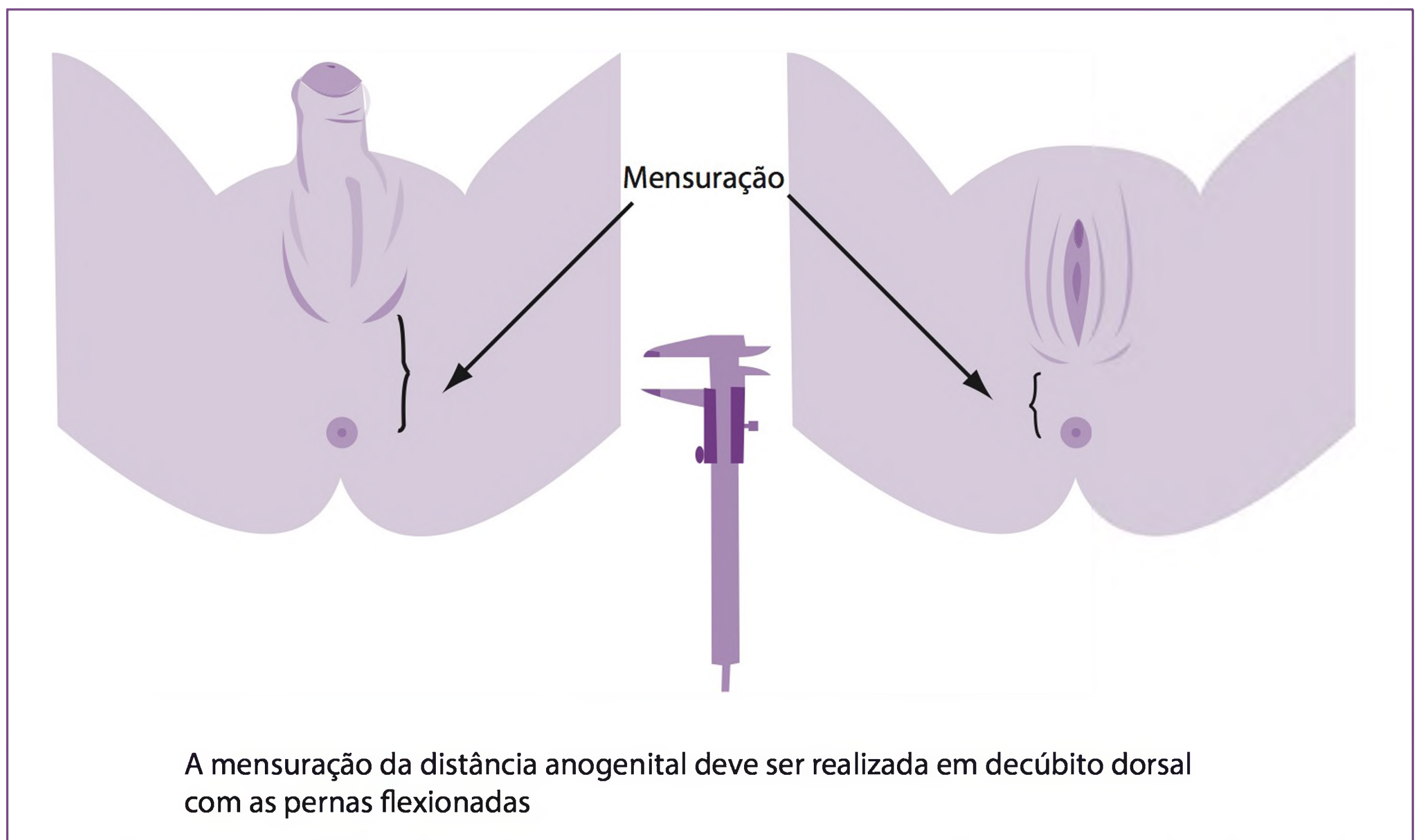
### ● Anamnese ambiental

As exposições ambientais representam um acessório importante na atividade profissional, e a anamnese ambiental deve ser incorporada na prática clínica.

### ● Marcadores de exposição

Um marcador dos efeitos da ação antiandrogênica de desreguladores endócrinos porventura presentes no período intrauterino que vem atraindo recentemente a atenção de pesquisadores é a distância anogenital aferida nos recém-nascidos com o emprego de um paquímetro (Figura 38.3). Esse parâmetro antropométrico consiste na medida do comprimento entre o centro do ânus e a primeira dobra da bolsa escrotal, ou até a comissura posterior dos lábios na vulva. Uma medida alternativa desse parâmetro consiste no comprimento da distância entre o centro do ânus e a inserção cefálica do pênis ou do clitóris. A distância anogenital é maior nos homens, e o interesse científico decorre da observação em alguns estudos de que o parâmetro encontra-se diminuído em homens expostos no útero a agentes antiandrogênicos.<sup>29</sup> A distância anogenital tem se revelado um indicador sensível dos efeitos da exposição a interferentes endócrinos na gestação, como os ftalatos, substâncias químicas antiandrogênicas. Foi observado que os meninos menores de 3 anos de gestantes com maior exposição a interferentes endócrinos mensurados na urina durante o pré-natal apresentaram diminuição da distância anogenital.<sup>31</sup> A diminuição da distância anogenital foi também relatada em homens apresentando diminuição da fertilidade,<sup>32</sup> bem como naqueles submetidos à cirurgia urológica para correção de hipospádia ou criptorquidia.<sup>9</sup>





**FIGURA 38.3** Exame genital: mensuração da distância anogenital com paquímetro. Fonte: modificado de Salazar-Martinez *et al.*, 2004.<sup>33</sup>

### ■ Janelas de exposição

Os diferentes períodos do desenvolvimento humano são suscetíveis à ação de agentes químicos, sendo denominados de janelas críticas de exposição a essas substâncias. Esses períodos caracterizam-se pela regulação hormonal da proliferação celular nos órgãos, da migração celular e do desenvolvimento de funções especializadas no organismo. Assim, p. ex., o período entre a 10<sup>a</sup> e a 16<sup>a</sup> semana da gravidez constitui uma janela crítica para o desenvolvimento do trato genital masculino enquanto, para o desenvolvimento da mama feminina, incluem-se os períodos entre o início da gravidez até a 9<sup>a</sup> semana, aquele compreendido entre a 35<sup>a</sup> e a 39<sup>a</sup> semana e também dos 9 aos 16 anos ([www.emcom.ca/EM/windows.shtml](http://www.emcom.ca/EM/windows.shtml)). Dessa maneira, a identificação das janelas críticas de tempo sensíveis à ação das substâncias químicas é de grande importância na avaliação dos efeitos dos agentes químicos tóxicos, incluindo os interferentes endócrinos.

Além dos efeitos das exposições químicas descritos no sexo masculino, outros efeitos das exposições ambientais têm sido também descritos na antecipação da puberdade feminina. Em um estudo realizado na Dinamarca, foi relatado que a curva de distribuição do início da puberdade (estágio Tanner 2 do desenvolvimento mamário) apresentou uma média de 9,86 anos com base em uma amostra de 995 adolescentes no período de 2006 a 2008. Esses valores representam redução de cerca de 12 meses comparativamente aos resultados verificados em outra amostra de 1.100 adolescentes examinadas em de 1991 a 93, nas quais a média daquele parâmetro foi de 10,88 anos. A adoção de metodologia similar nos 2 estudos realizados em um intervalo de tempo reduzido, em uma população relativamente homogênea, revela a importância de modificações ambientais recentes como possível explicação para as diferenças observadas.



Esse conjunto de evidências aponta para a necessidade de que os profissionais de saúde reflitam sobre o fato de que muitas enfermidades de seus pacientes talvez não constituam fenômenos puramente biológicos e isolados. Nessa perspectiva, muitas patologias são resultado de um amplo processo de diversas exposições ambientais ocorridas no passado, incluindo os primeiros anos de vida, o período intrauterino, ou mesmo prévias à sua concepção. Dessa maneira, a atividade clínica no âmbito da esfera reprodutiva deveria talvez passar igualmente a considerar a incorporação de uma exploração mais ampla das exposições ambientais e ocupacionais, incluindo aquelas de natureza química, tanto no paciente quanto em seus pais, e mesmo seus avós, devido à persistência de modificações genéticas e epigenéticas, ao longo de gerações, decorrentes de exposições ambientais.<sup>34</sup>

A exposição materna a diversas substâncias químicas ocorridas durante a gestação de um paciente adulto com transtornos reprodutivos – como aquelas veiculadas pelo fumo (inclusive o tabagismo passivo), pelas tinturas de cabelo, pelo uso de filtros solares, pelos resíduos de pesticidas nos alimentos, pela inalação de poluentes do ar em moradias localizadas nas proximidades de áreas industriais ou áreas de queima de lixo, em decorrência da contaminação dos pais no exercício de suas atividades ocupacionais ao longo da vida, entre outros exemplos –, são assim igualmente relevantes na prática clínica voltada para os pacientes com doenças reprodutivas, quanto as demais análises exploratórias de suas enfermidades.

## ■ PERSPECTIVAS NO CONTROLE DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS

Embora existam alguns mecanismos de controle individual da exposição aos desreguladores endócrinos (p. ex., em relação ao tabagismo), tal controle só é possível de ser efetivo por meio de políticas públicas que possam abolir – ou limitar – a exposição das populações a essas substâncias nocivas à saúde. Nesse sentido, a participação dos profissionais de saúde, cientistas e da sociedade civil demandando a adoção de políticas de controle daquelas exposições tem desempenhado um papel historicamente importante, embora ainda incipiente, no avanço destas iniciativas.

Foi graças às evidências científicas que o uso do DDT começou a ser banido a partir da década de 1970, embora, no Brasil, a plena proibição de sua fabricação, importação, exportação, estocagem e comercialização somente tenha se efetivado em 2009.

A utilização do tributil-estanho foi proibida inicialmente pela marinha americana, em 1980, pela França, em 1982, pela Inglaterra, em 1986, e posteriormente pelos demais países da Comunidade Europeia, na década de 1990.

Já em relação ao bisfenol A, ainda produzido em fábricas na Espanha, na China e utilizado na manufatura de diversos materiais plásticos, o amplo conjunto de evidências sobre os efeitos estrogênicos decorrentes de sua exposição levaram o governo canadense a proibir a fabricação e a importação de mamadeiras contendo bisfenol-A, o que estimulou sua substituição por similares de vidro. (<http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9907E4DA103EF937A25753C1A9669D8B63&ref=bisphenola>).

Para o conjunto de interferentes endócrinos, os cientistas participantes do projeto EDEN lançaram, em 2005, um documento (*The Prague Declaration on Endocrine Disruption*) manifestando sua preocupação com a exposição da população aos interferentes endócrinos e, particularmente, com os efeitos a longo prazo na fertilidade masculina na Europa (<http://old.env-health.org/a/1821>). Nesse sentido, o crescimento da reprodução



assistida para casais jovens observado em diferentes países industrializados, incluindo o Brasil, tal como referido no Relatório Final do Projeto EDEN, poderia ser considerado um indicador da ampliação de um grave problema de saúde pública quanto à qualidade seminal, bem como de outros problemas na esfera reprodutiva existentes atualmente nas populações daqueles países.

Esses passos representam, contudo, apenas o início de uma longa caminhada para as mudanças necessárias nos hábitos e estilos de vida das populações dos países industrializados. Neste percurso, será primordial o esclarecimento da população sobre a natureza destas exposições, muitas das quais são desconhecidas, assim como seus efeitos.

Mesmo considerando-se as inconsistências e lacunas no conhecimento científico ainda presentes sobre a associação entre muitas substâncias químicas e seu potencial de atuarem como interferentes endócrinos, a postura preconizada por diversas entidades científicas é a da adoção do Princípio da Precaução. O princípio postula que, frente à incerteza sobre os efeitos da exposição a um agente desconhecido, deve-se buscar alternativas conhecidas e seguras.

## CONCLUSÃO

Para finalizar, podemos resumidamente afirmar que a exposição aos desreguladores endócrinos tem sido evidenciada como danosa à saúde humana e à saúde reprodutiva, em particular. Esta não se trata, entretanto, de apenas uma questão acadêmica. A mudança no padrão de exposição a essas substâncias pode ser alcançada, mas exigirá ampla atividade de esclarecimento das populações afetadas. Para que isso ocorra, será necessária a adoção de opções de mudança substanciais na forma de viver das sociedades contemporâneas, as quais sejam capazes de pressionar coletivamente pela implantação de políticas públicas capazes de controlar ou limitar a exposição aos desreguladores endócrinos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Colborn T, Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The Wildlife/Human Connection. eds Princeton Scientific Publishing Co., NJ, U.S. 1992. p. 1-8.
- Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol*. 2007; 23(3): 383-90.
- Olea-Serrano N, Fernández-Cabrera MF, Pulgar-Encinas R, Olea-Serrano F. Endocrine disrupting chemicals: harmful substances and how to test them. *Cad Saude Publica*. 2002; 18(2): 489-94.
- Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(10): 1406-14.
- Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102(2): 125-33.
- Fontenele EGP, Martins MRA, Quidute ARP, Montenegro Junior RM. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(1): 6-16.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Chee WY, Gerthoux PM, Samuels S, Needham LL, Patterson DG Jr. Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(7): 947-53.
- Gibson G, Koifman S. Consumo de agrotóxicos e distribuição temporal da proporção



- de nascimentos masculinos no Estado do Paraná, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 4(4): 240-7.
9. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep*. 2008; 9(2): 137-42.
  10. Horiguchi T. Masculinization of female gastropod mollusks induced by organotin compounds, focusing on mechanism of actions of tributyltin and triphenyltin for development of imposex. *Environ Sci*. 2006; 13(2): 77-87.
  11. Endocrine Disruption Research - EDEN Report. Exploring Novel Endpoints, Exposure, Low-Dose and Mixture-Effects in Humans, Aquatic Wildlife and Laboratory Animals, Final Report, 99 pgs, September 2007, [http://ec.europa.eu/research/endocrine/pdf//eden\\_final\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/endocrine/pdf//eden_final_report_en.pdf)
  12. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986; 1(8489): 1077-81.
  13. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 95(2): 115-28.
  14. Phillips DI. Programming of the stress response: a fundamental mechanism underlying the long-term effects of the fetal environment? *J Intern Med*. 2007; 261(5): 453-60.
  15. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006; 46(1): 4-14.
  16. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(6): 494-504.
  17. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971; 284(15): 878-81.
  18. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*. 2009; 30(1): 75-95.
  19. Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Toppari J. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl*. 2011; 34(4 Pt 2): e37-48.
  20. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305(6854): 609-13.
  21. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health*. 2010; 10: 24.
  22. Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2002; 18(2): 435-45.
  23. Mori MM, Cedenho AP, Koifman S, Srougi M. Sperm characteristics in a sample of healthy adolescents in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2002; 18(2): 525-30.
  24. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, Sultan C. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl*. 2012 Feb 28. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x.
  25. Rosen A, Jayaram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2011; 60(2): 374-9.
  26. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer*. 2005; 115(5): 822-7.
  27. Jacobsen R, Møller H, Thoresen SØ, Pukkala E, Kjaer SK, Johansen C. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. *Int J Androl*. 2006; 29(1): 199-204.
  28. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001; 16(5): 972-8.
  29. Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr Dev*. 2009; 14: 167-73.
  30. Olesen IA, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Rajpert-DeMeyts E, Skakkebaek NE. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21(3): 462-78.



31. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, Mao CS, Redmon JB, Ternand CL, Sullivan S, Teague JL. Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(8): 1056-61.
32. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York *Environ Health Perspect.* 2011; 119(7): 958-63.
33. Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health.* 2004; 3(1): 8.
34. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online.* 2008; 16(1): 23-5.



EUDERSON KANG TOURINHO  
CARLOS A. BRUGUERA

## ■ MAMA

As doenças da mama têm recebido especial atenção. O câncer mamário não é mais condição exclusiva de países ricos e atinge, de modo preocupante, países emergentes. No Brasil, o câncer de mama situa-se entre os 5 mais incidentes entre as mulheres, estimando-se em mais de 50 mil casos, atrás somente dos tumores de pele não melanoma.<sup>1</sup> Considerando a alta mortalidade determinada pelo câncer mamário e consciente da importância do diagnóstico e tratamento precoces, progressos no âmbito da bioengenharia ampliaram a modalidade de instrumentos utilizados na investigação diagnóstica da doença. Naturalmente, as doenças benignas puderam ser criteriosamente mais bem avaliadas, reduzindo de maneira significativa o número de procedimentos cirúrgicos. O tema é visto sob vários aspectos, despertando interesse e preocupação, exigindo atenção e cuidados de vários especialistas e profissionais, de modo a preparar ações que visem à saúde mamária, ao diagnóstico e ao tratamento da doença, bem como à reabilitação da paciente.

Mamografia é o exame rotineiramente solicitado no rastreio do câncer, de modo geral, a partir dos 40 anos em pacientes assintomáticos. A indicação do exame deve ser norteada pelo exame físico e pela história clínica câncer de mama em parentes próximos (p. ex).

A ultrassonografia é modalidade de exame usualmente solicitado em complementação ao estudo mamográfico, visando caracterizar melhor determinados achados, e quando as mamas se revelam densas de modo a impossibilitar identificação de lesões. Outras indicações da ultrassonografia incluem crianças e mulheres jovens com alterações à palpação ou na paciente de alto risco, assintomática; na mulher grávida, na vigência de processo inflamatório ou na orientação de procedimentos invasivos.

A ressonância magnética vem sendo utilizada de modo crescente. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) e outras modalidades de imagens, como tomossíntese e elastografia, são menos utilizadas no presente.

## ■ IMPORTANTE

Quando o exame é indicado para rastreio, pressupõe-se que determinados achados serão detectados e, entre eles, alguns serão malignos. Diagnóstico é a habilidade de caracterizar como benigno ou maligno uma lesão detectada.<sup>2</sup>





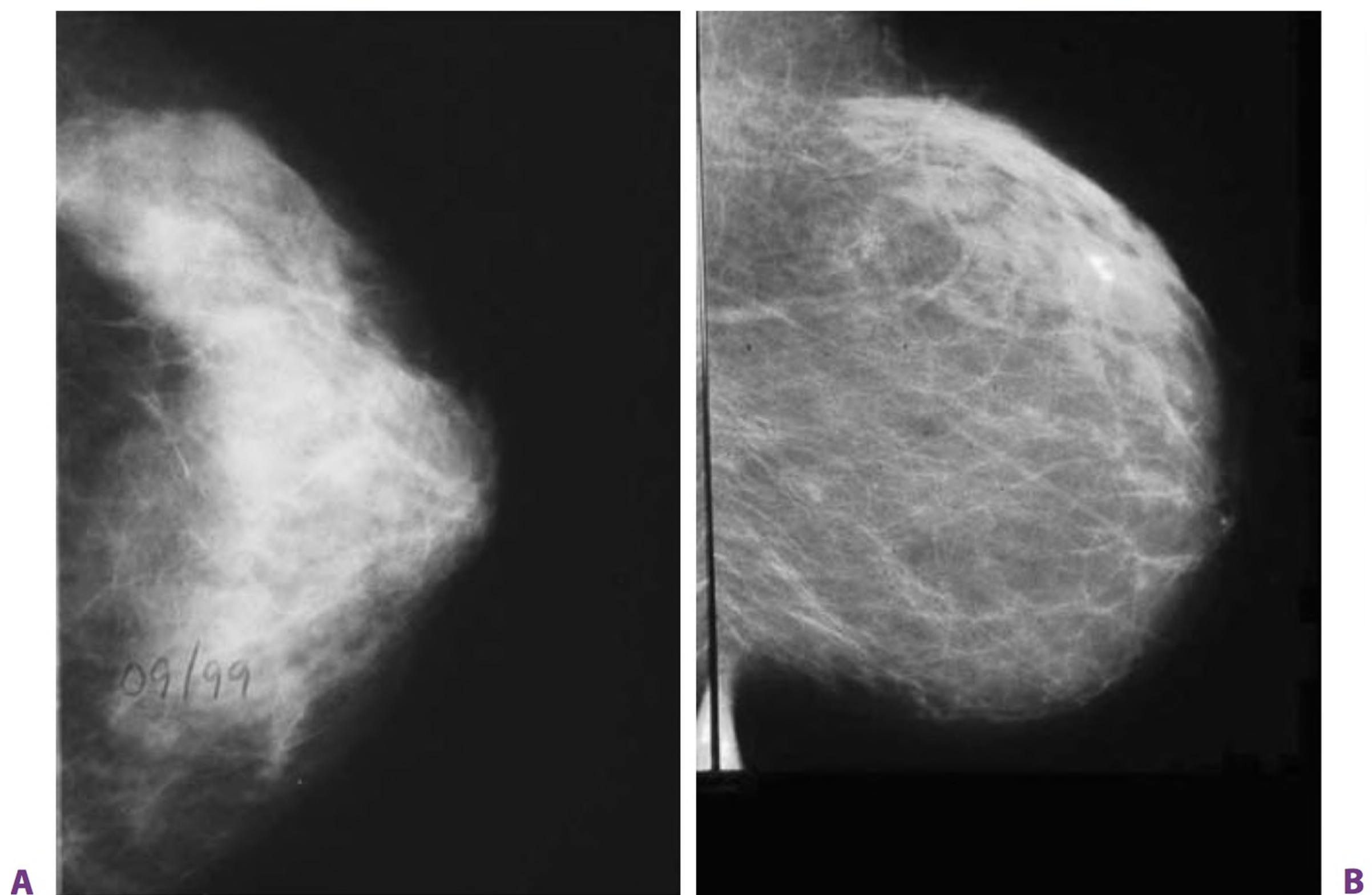
**FIGURA 39.1** Mamografia mediolateral.

A mamografia é realizada, rotineiramente, em 2 incidências fundamentais: a craniocaudal e a mediolateral, esta inclui maior volume de tecido, sendo realizada em inclinação de 45° ou pouco mais (Figura 39.1). São as incidências de rastreo, utilizadas na detecção. Incidências ou técnicas especiais são úteis em complementação ao estudo de base com o objetivo diagnóstico, visando ao aprofundamento da análise de determinado achado.

A relação entre tecido fibroglandular e adiposo varia em função da idade, da paridade, das características individuais, entre outros fatores. Além disso, quanto maior for a participação de parênquima fibroglandular, no caso das mamas densas, maior será a dificuldade diagnóstica em relação ao exame mamográfico.

Na década de 1990, surgiu o Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS®) elaborado com a contribuição de especialistas de diversas áreas, representando várias instituições (Colégio Americano de Radiologia, Instituto Nacional do Câncer, da Administração de Alimentos e Drogas, do Colégio Americano de Cirurgiões, de Patologistas, Centros de Controle e Prevenção de Patologia Mamária). Os objetivos do BI-RADS® são padronizar os laudos mamográficos e sistematizar a linguagem na descrição dos achados, comprometendo o radiologista mediante a impressão diagnóstica expressa sob a forma de categorias e recomendando conduta. Encontra-se o BI-RADS® na 4ª edição (dez/2003), mercê do aperfeiçoamento ocorrido no curso do tempo. Nessa ocasião, o BI-RADS foi estendido para ultrassonografia e ressonância magnética. Desse modo, a linguagem é uniforme, não sendo possível a utilização de palavras ou termos ambíguos que possam criar dificuldades quanto à interpretação. Não há, pois, espaço para terminologia pessoal, eliminando-se o conflito quanto à interpretação da imagem e à conduta médica.<sup>3-5</sup>





**FIGURA 39.2** Em **A**, mama densa. A maioria dos nódulos tem densidade similar sendo difícil sua identificação. Em **B**, o predomínio de gordura favorece a identificação das lesões mamárias.

O sistema prevê a classificação das mamas consoante a quantidade relativa de parênquima fibroglandular/tecido adiposo. A composição mamária estabelece:

- **Mamas densas:** 75% ou mais de componente fibroglandular.
- **Mamas heterogeneamente densas:** 51% a 75%, de componente fibroglandular.
- **Mamas parcialmente gordurosas:** 26% a 50%, de componente fibroglandular.
- **Mamas predominantemente adiposas:** 25% ou menos, do componente fibroglandular.

Dessa classificação, havemos de entender que quanto maior for o componente fibroglandular maiores serão as dificuldades em relação ao diagnóstico, porquanto reduz a sensibilidade da mamografia. No outro extremo, mamas predominantemente adiposas criam ambiente altamente favorável ao diagnóstico (Figura 39.2).

Diferentes categorias foram criadas, obrigando o radiologista a assumir compromisso quanto à interpretação dos achados após a análise da mamografia. Laudos meramente descritos deixam de existir mercê da obrigatoriedade de referir a categoria na qual se enquadra a lesão. E, para cada tipo de categoria, é norteada uma conduta.

As categorias previstas na quarta edição variam de 0 a 6, conforme resumido na Tabela 39.1:

- **Categoria 0:** o exame é inconclusivo e exige avaliação adicional. Para o esclarecimento, podem ser necessárias incidências especiais, compressão localizada, ampliação de imagem ou outro tipo de exame. A ultrassonografia é frequentemente requisitada na complementação da categoria 0.
- **Categoria I:** não se observam alterações (negativo). As mamas são radiologicamente normais. Recomenda-se novo exame mamográfico no intervalo de 1 ano (paciente com 40 anos ou mais).



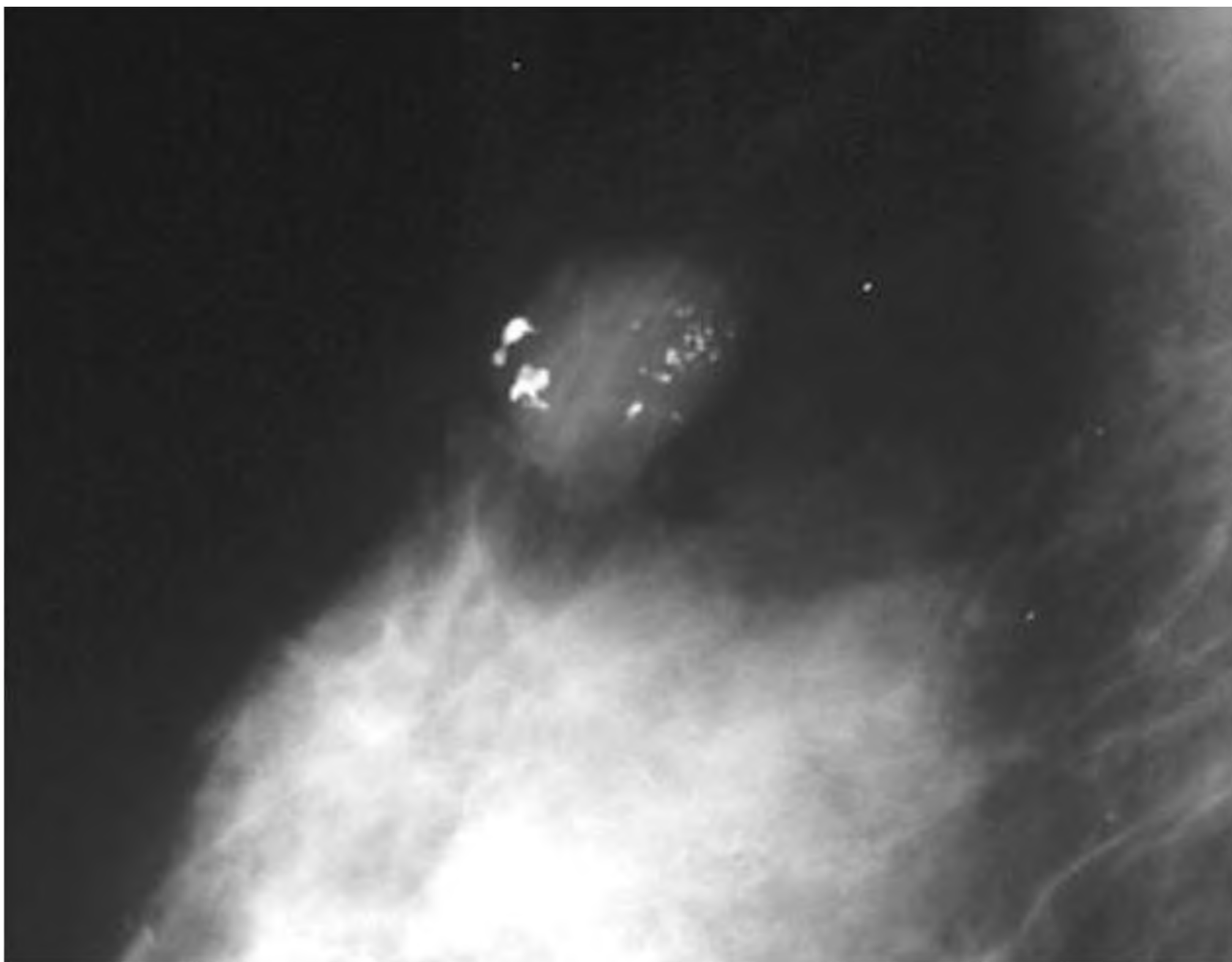
- **Categoria II:** nesta categoria, os achados são interpretados como benignos. Incluem fibroadenomas calcificados, calcificações secretórias, calcificações com centro radio-transparente, calcificações vasculares e de fios de sutura, nódulos com componente adiposo (lipoma, hamartoma, cisto oleoso), implante mamário, distorção pós-cirúrgica etc. A conduta é a mesma para a categoria I (Figura 39.3).
- **Categoria III:** provavelmente benigno. Nesta categoria, encontram-se as lesões com características que sugerem benignidade, mas nas quais não se pode excluir a possibilidade de malignidade. A incidência de doença maligna nesta categoria é de 2% ou menos. Inclui nódulos circunscritos sem calcificação, grupamento de microcalcificações monomórficas e isodensas e assimetria focal. A proposta para esta categoria consiste no acompanhamento mamográfico da lesão em curto intervalo (6/6 meses) por tempo não inferior a 2 anos. Uma vez confirmada a estabilidade da lesão, a reclassificação será feita, incluindo-a na categoria II (Figura 39.4). O seguimento mamográfico não contempla as pacientes que desenvolvem ansiedade, que residem em lugar longínquo sem estrutura para o acompanhamento, que desejam gestar em curto prazo.
- **Categoria IV:** suspeito. Nesta categoria, estão incluídos os achados que não possuem aspectos tipicamente malignos, mas sinalizam para a probabilidade superior à da categoria III. Está subdividida de IV A, B e C, traduzindo suspeita leve, intermediária e moderada, respectivamente. Para as lesões inclusas nesta categoria, está indicado prosseguir a investigação, habitualmente com biopsia, visando ao estudo histopatológico (Figura 39.5).
- **Categoria V:** altamente suspeito. Trata-se de lesões com elevada probabilidade de malignidade ( $\geq 95\%$ ). O aspecto mamográfico é tão fortemente sugestivo, que o tratamento cirúrgico pode ser cogitado sem a biopsia prévia. No entanto, considerações oncológicas podem exigir a realização do estudo histopatológico (Figura 39.6).
- **Categoria VI:** malignidade conhecida. A lesão inclusa nesta categoria já foi biopsiada, estudada histologicamente e classificada como maligna antes do início de qualquer terapia.

**TABELA 39.1** Resumo das impressões diagnósticas e condutas

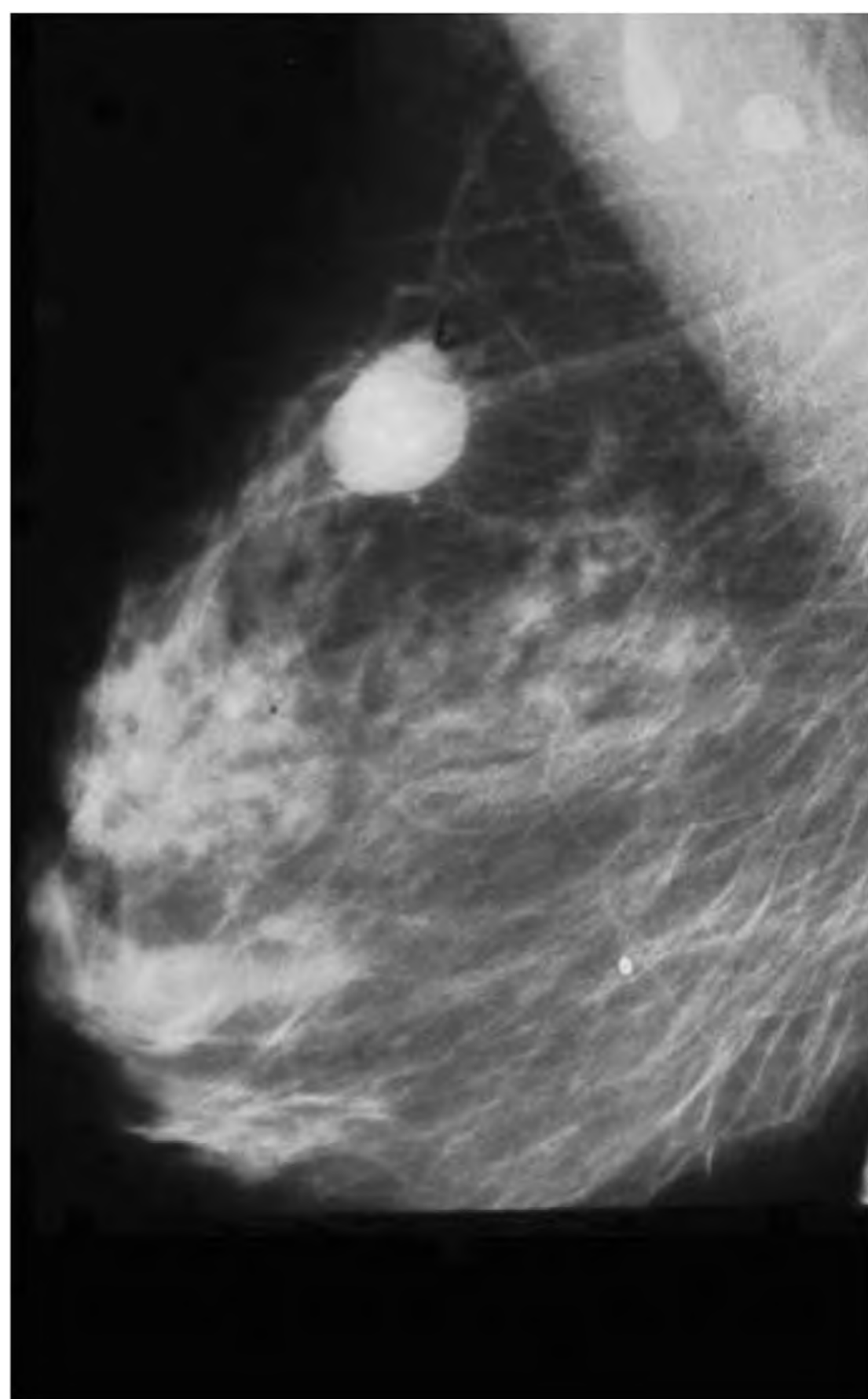
Categoria	Interpretação	VPP	Conduta
0	Inconclusivo		Exame adicional
I	Negativo (normal)	0%	Exame anual (> 40 anos)
II	Benigno	0%	Exame anual (> 40 anos)
III	Provavelmente Benigno	< 2%	Controle semestral
IV (A, B e C)	Suspeito	>2% <95%	Biopsia
V	Altamente suspeito	>95%	Biopsia
VI	Lesão maligna comprovada		

VPP:Valor preditivo positivo.



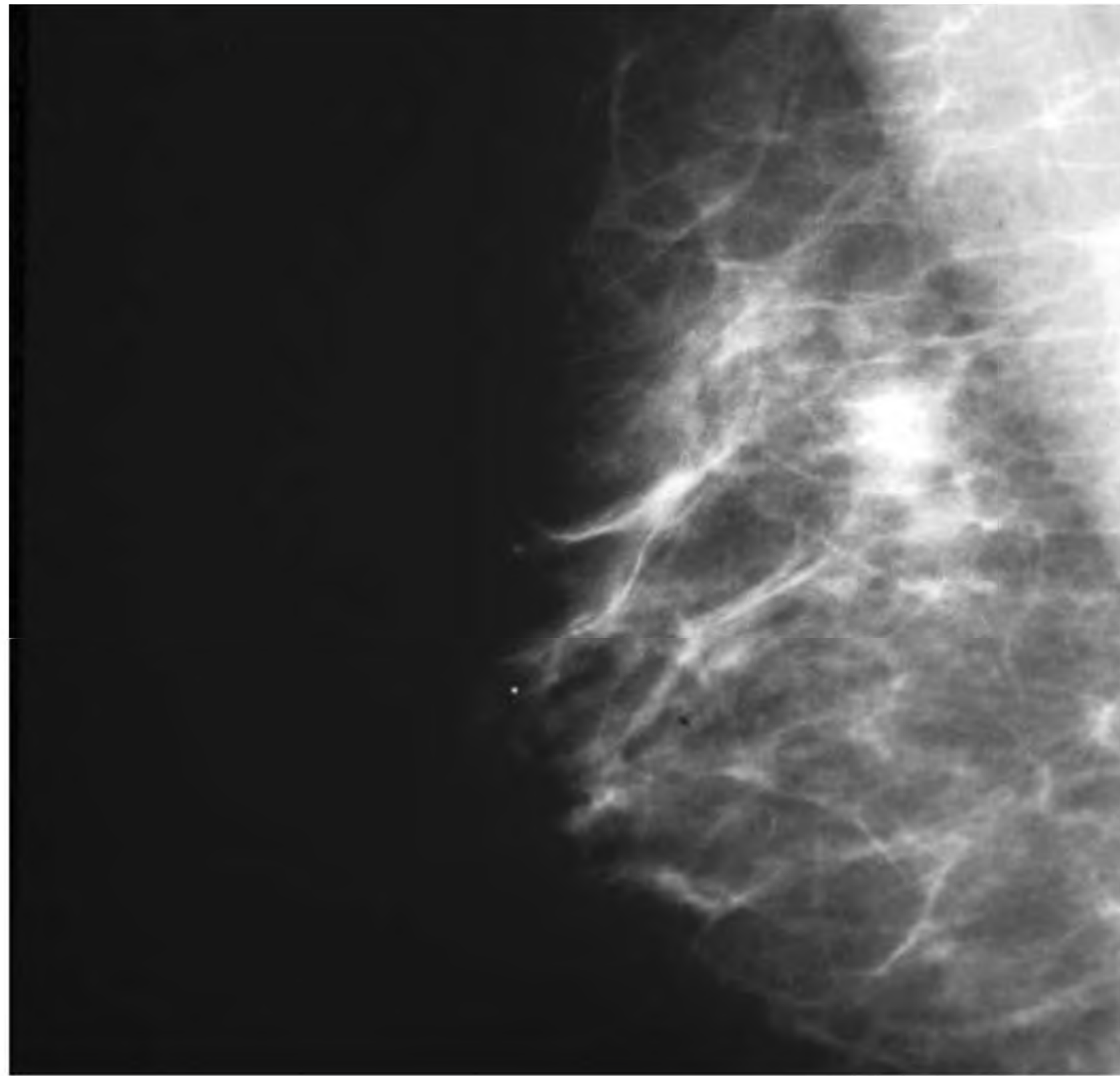


**FIGURA 39.3** Categoria II: Nódulo circunscrito, com calcificações grosseiras. Fibroadenoma.

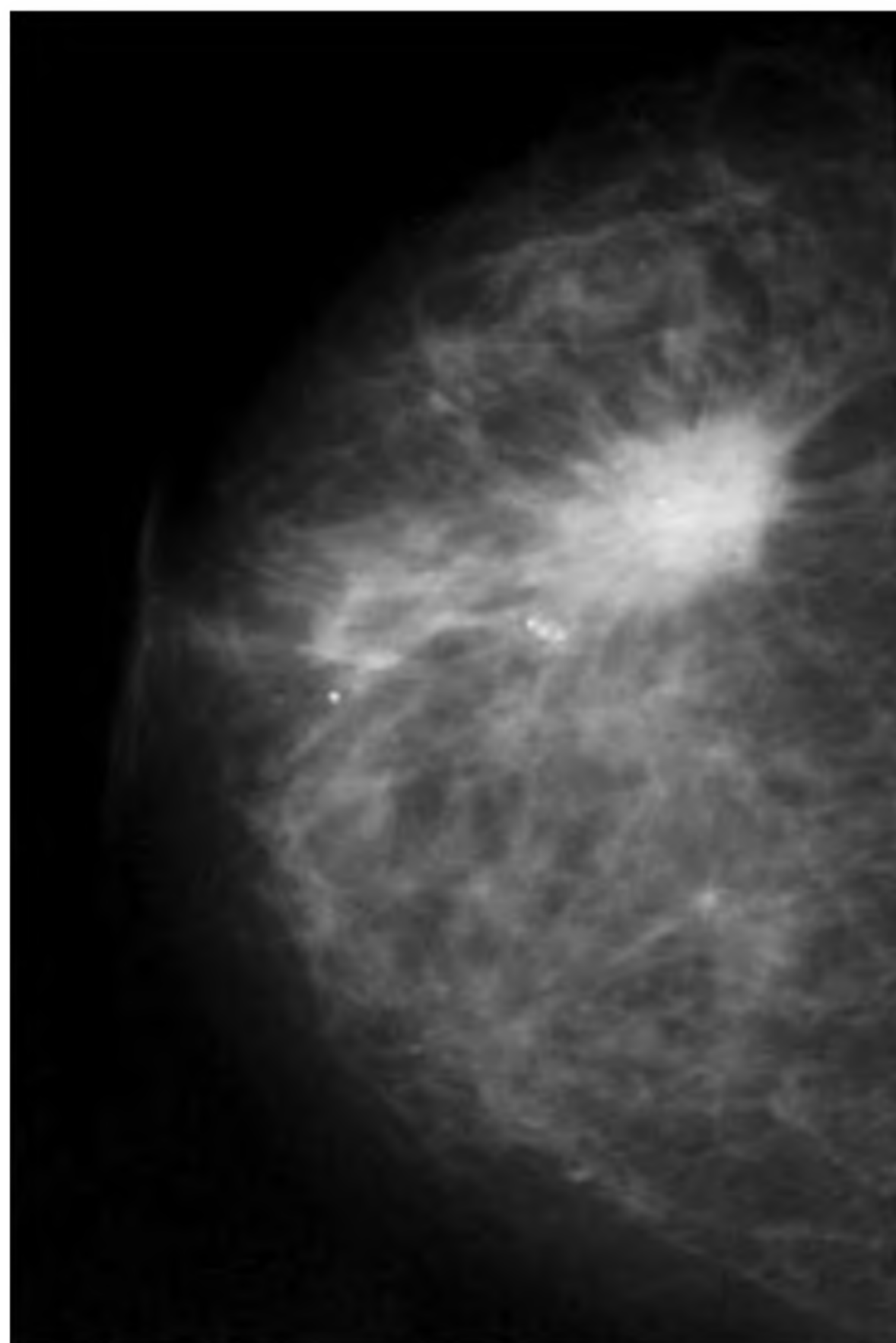


**FIGURA 39.4** Categoria III: Nódulo circunscrito, homogêneo, contorno regular. Indicado segmento semestral.





**FIGURA 39.5** Categoria IV: Densidade focal, suspeita, no QSE da mama direita. Necessária biopsia para esclarecimento.



**FIGURA 39.6** Categoria V: Nódulo denso, irregular, espiculado, determinado retenção dos tecidos circunvizinhos. Aspectos típicos de câncer.



## ■ Alterações funcionais

Alterações fibrocísticas constituem condição comum nas mamas e traduzem um conjunto de alterações dos dutos e do estroma. As alterações podem se apresentar de forma isolada ou coexistir com outras. A formação de cisto é a alteração mais comum. O cálcio sob a forma de fosfato e de oxalato pode se depositar na mama, enriquecendo o quadro de alterações.<sup>6</sup>

Referidas como alterações funcionais benignas da mama, acometem grande número de mulheres, e as manifestações clínicas são representadas por dor e espessamento mamário.

Alterações císticas e fibrose são comuns na mama. Ainda não está definido se integram um conjunto de alterações que ocorrem espontaneamente em uma fase da vida ou sobre elas deva-se olhar sob o aspecto patológico. O termo “alterações funcionais benignas da mama”, difundido mais amiúde nas 2 últimas décadas, traduz o entendimento de mudanças naturalmente esperadas em dado período da vida da mulher.

À palpação, é comum identificar aspecto heterogêneo, algo nodular, com zonas de espessamento. A análise da mamografia nem sempre é fácil mercê das alterações histológicas associadas ao maior acúmulo de líquido e da superposição de imagens, podendo, às vezes, simular outras condições patológicas.<sup>7</sup>

Ao exame ultrassonográfico, os aspectos são igualmente variáveis, identificando-se parênquima fibroglandular heterogêneo com áreas de atenuação e/ou aspecto nodular associado a cistos de tamanho variado. Os cistos são desprovidos de importância, salvo quando presentes em mamas de mulheres que integram grupo de alto risco com história familiar. O risco é 3 vezes maior, embora não haja explicações no momento.<sup>8</sup>

Em face da variedade de apresentação, vezes há em que imagens de aspecto suspeito na mamografia ou no ultrassom conduzem a paciente a submeter-se a procedimento de biopsia, com vista ao esclarecimento diagnóstico.

## ■ Mama x hormônio exógeno

O uso de estrógeno e progestógeno de modo contínuo e por tempo prolongado aumenta o risco para câncer de mama.<sup>9</sup> Admite-se que a ação hormonal na terapia de reposição atuaria como fator promocional de um processo já iniciado.

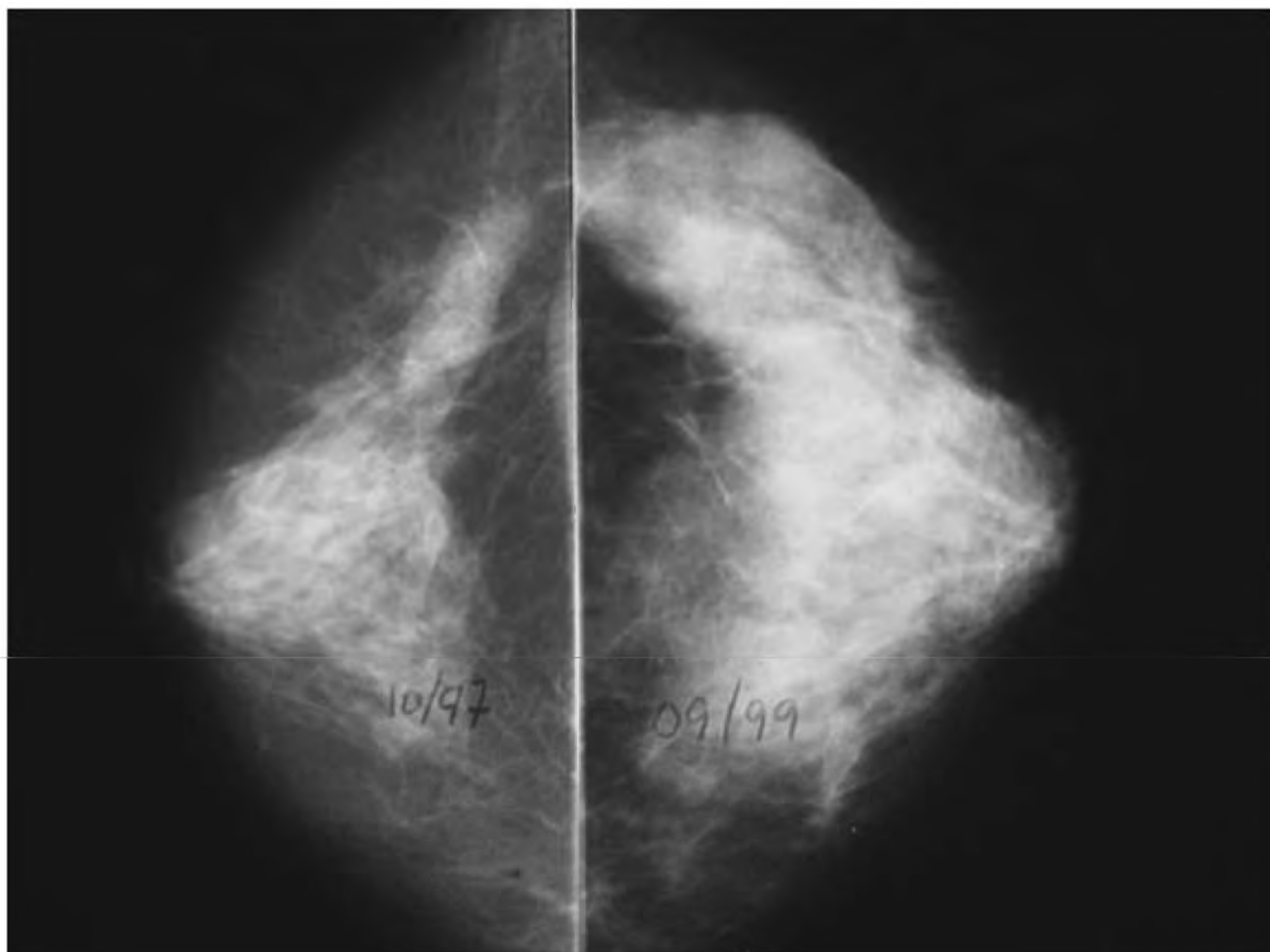
A mama necessita de muitos anos para se desenvolver, e sua maturação é completada com a gravidez. Apresenta, ao longo da vida, processo involutivo caracterizado radiologicamente pela redução do parênquima fibroglandular e pelo aumento do componente adiposo. Em algumas mulheres, esse processo se inicia precocemente; em outras, são necessárias várias décadas para que o tecido adiposo substitua amplamente as estruturas fibroglandulares.

Mamas ricas em gordura apresentam condições propícias para que imagens suspeitas sejam identificadas precocemente no exame mamográfico de rastreio.

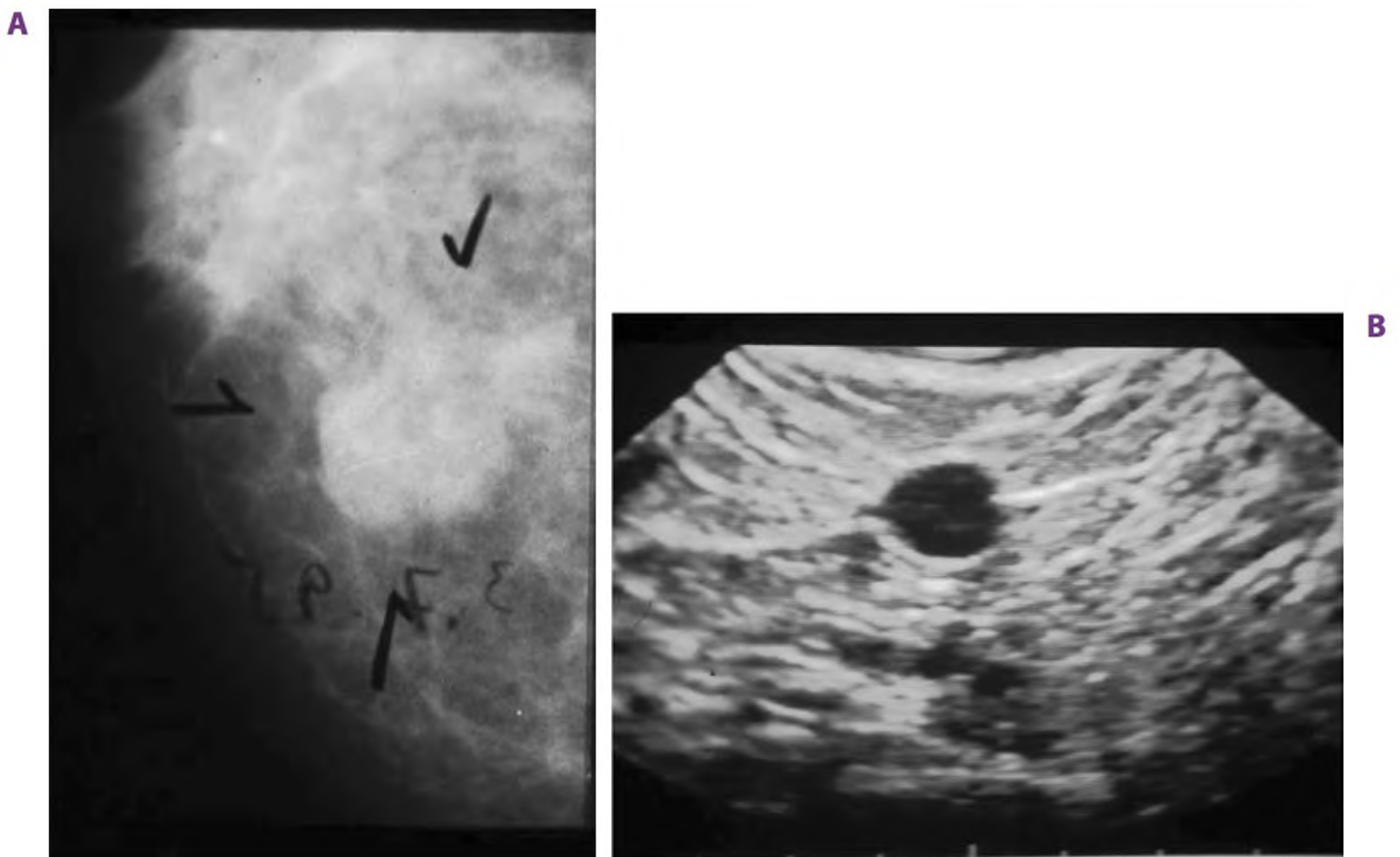
Em contraste com a mama densa, cujas dificuldades diagnósticas são conhecidas, a mama gordurosa é radiotransparente, tornando fácil a demonstração das várias formas de apresentação do câncer.



Uma pequena parcela de mulheres submetidas à terapia hormonal (TH) apresenta aumento da densidade mamária, quer difusa ou focal (Figura 39.7). As alterações focais devem ser avaliadas com cuidado porquanto representam uma das formas de



**A** **B**  
**FIGURA 39.7** Paciente em que houve aumento de densidade mamária após TH. Em **A**, mama antes da TH. Em **B**, dois anos após.



**A** **B**  
**FIGURA 39.8** Em **A**, nódulo identificado após 1 ano do início da TH. Em **B**, o exame ultrassonográfico revela tratar-se de cisto.



apresentação do câncer. Considerando que a TH por tempo prolongado e contínuo aumenta o risco de câncer de mama, achados mamográficos no curso do tratamento devem merecer especial atenção. De modo geral, nos casos duvidosos, o exame ultrassonográfico ou a suspensão temporária por 2 a 3 meses tem permitido a correta interpretação (Figura 39.8).

## ■ ÚTERO E OVÁRIOS

Desde o descobrimento da ultrassonografia e sua difusão no mundo ginecológico e obstétrico, a possibilidade de aplicá-la no controle da ovulação ocupou o mundo científico, primeiro por via suprapúbica, com muitas limitações, e depois por via transvaginal, que é utilizada na maioria dos departamentos especializados.

É imprescindível a repleção vesical ao limite da tolerância, habitualmente obtida mediante a ingestão de 3 a 4 copos de água 1 hora antes do exame. O desconforto e as limitações técnicas reduzem o número de solicitações desse exame por essa via.

O exame por via transvaginal é realizado com a bexiga vazia, podendo-se abordar útero e ovários ao posicionar o transdutor na vagina, protegido por um preservativo descartável, no qual se coloca pequena quantidade de gel ultrassônico. Isso evita que bolhas de ar constituam impedimento à transmissão do ultrassom, obtendo-se, por essa via, excelente representação anatômica.

Os ovários se localizam seguindo os habituais reparos anatômicos, que são os grandes vasos pélvicos até o fundo de saco de Douglas. Os transdutores intracavitários operam com frequência habitual de 6,5 MHz e um alcance de imagem aproximada de 8 cm. Se com essa técnica não forem visíveis, é possível recorrer à via suprapúbica com prévio enchimento da bexiga.

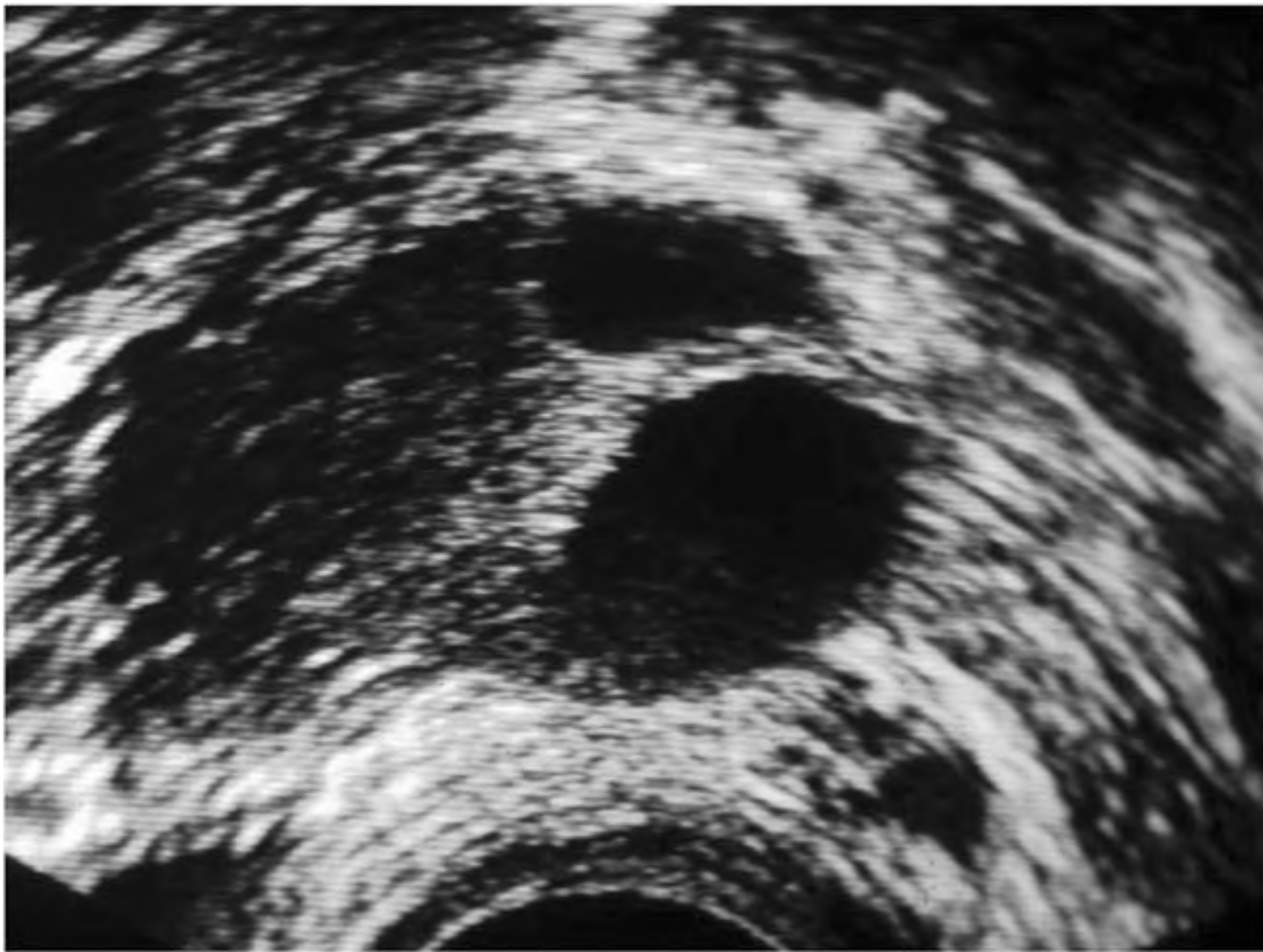
## ■ Monitorização de ovulação

Para melhor visualização dos ovários utilizamos a ultrassonografia pélvica transvaginal e, nas pacientes virgens, a via suprapúbica ou transretal. Encontramos 2 ou 3 pequenos folículos menores que 9 mm. Em alguns casos, observa-se uma coroa de pequenos folículos sem aumento ovariano significativo que alguns denominam “micropolicístico”, mas, por tratar-se da etapa pré-menstrual, consideramos mais apropriado denominá-lo “micropolifolicular”, quando em adolescentes, posto que não se desenvolveram os sistemas hormonais de regulação da ovulação nem o sistema de alternância entre um ovário e outro. A situação é corrigida logo após alguns episódios menstruais sem tratamento.

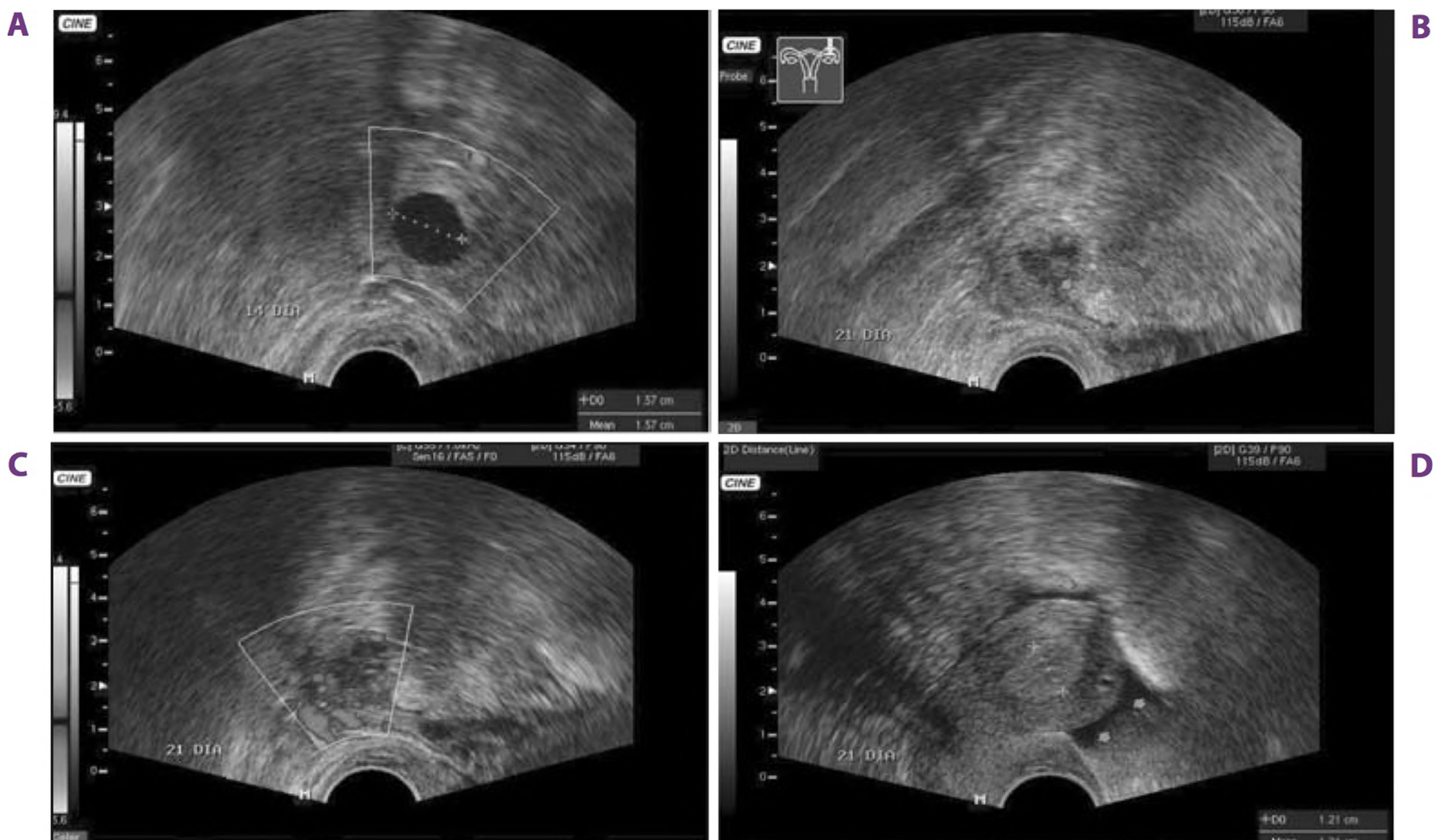
Por via transvaginal, é frequente encontrar vários folículos no ovário normal, como imagens de aspecto cístico, esféricas, de paredes internas lisas, com conteúdo líquido anecoico de tamanhos variáveis (Figura 39.9). É comum encontrar entre 2 e 3 folículos em cada corte. O folículo cresce progressivamente até o 14º dia, chegando a um tamanho aproximado de 20 mm a 24 mm, até que rompe, reduzindo de tamanho e, às vezes, com aparição de líquido no fundo de saco de Douglas ou periuterino (Figura 39.10).

Durante o tempo de crescimento folicular, o Doppler mostra a presença de pequenas artérias espiraladas ao redor do folículo de baixa resistência periférica (elevada diástole), enquanto o ovário contralateral apresenta um fluxo de alta resistência, já que não requer oxigênio e nutrientes na mesma magnitude que o portador de folículo em maturação.





**FIGURA 39.9** Ovário normal com folículos em desenvolvimento visto por via transvaginal.



**FIGURA 39.10** Em **A**, folículo maduro com 20 mm de diâmetro. Em **B**, aspecto após ocorrido a ovulação. Em **C**, fluxo vascular do corpo lúteo ao Doppler colorido. Em **D**, líquido em torno do útero após ter havido rotura folicular.

A maioria dos autores dedicados à reprodução assistida prefere realizar a punção do folículo antes do 14º dia, pois a essa altura já podem encontrar corpos lúteos no lugar folículos.



A estimulação hormonal do ovário deve-se controlar com os 3 maiores folículos. Pode suceder a hiperestimulação, com o desenvolvimento extraordinário dos folículos e risco para a paciente, o que exige controle mais frequente.

Imediatamente após a rotura do folículo, que se evidencia pela diminuição do seu tamanho e pela alteração da forma, aparecem alguns finos ecos no seu interior resultantes de pequeno sangramento e observa-se espessamento das paredes, além de retração, característica do corpo lúteo. O Doppler revela que o corpo lúteo tem abundante vascularização, possivelmente em preparação para a produção de hormônios na primeira etapa da gravidez (Figura 39.10).

Alguns folículos demoram a romper pela presença de uma enfermidade inflamatória pélvica desconhecida até este momento, ou como característica particular do paciente. A regra de que a ovulação ocorre habitualmente entre os dias 9º e 17º não é muito precisa. Temos visto gravidez com ovulação fora dessas datas, habitualmente em torno do 18º dia, excepcionalmente em dias próximos da menstruação. Contribui com essa questão o fato de que o óvulo pode sobreviver até 72 h no peritônio, e os espermatozoides, até 48 h nas mesmas condições. A ruptura folicular é habitualmente indolor, embora algumas pacientes tenham clara sensação dolorosa do lado que estão ovulando.

Não existe um limite cientificamente comprovado a despeito do tamanho máximo a que chega um folículo antes de romper. Contudo, há consenso de que a partir dos 50 mm de diâmetro se chama “cisto” basicamente pelo risco que implica sua ruptura, sua torção ou seu sangramento agudo. De todo modo, àquelas pacientes que vão ser submetidas à intervenção cirúrgica de um cisto com essas características, se aconselha a realização de uma ultrassonografia nos instantes antes da transferência para o centro cirúrgico (Figura 39.11).



**FIGURA 39.11** Formação cística de 50 mm de diâmetro no ovário esquerdo, visto na ultrassonografia pélvica.



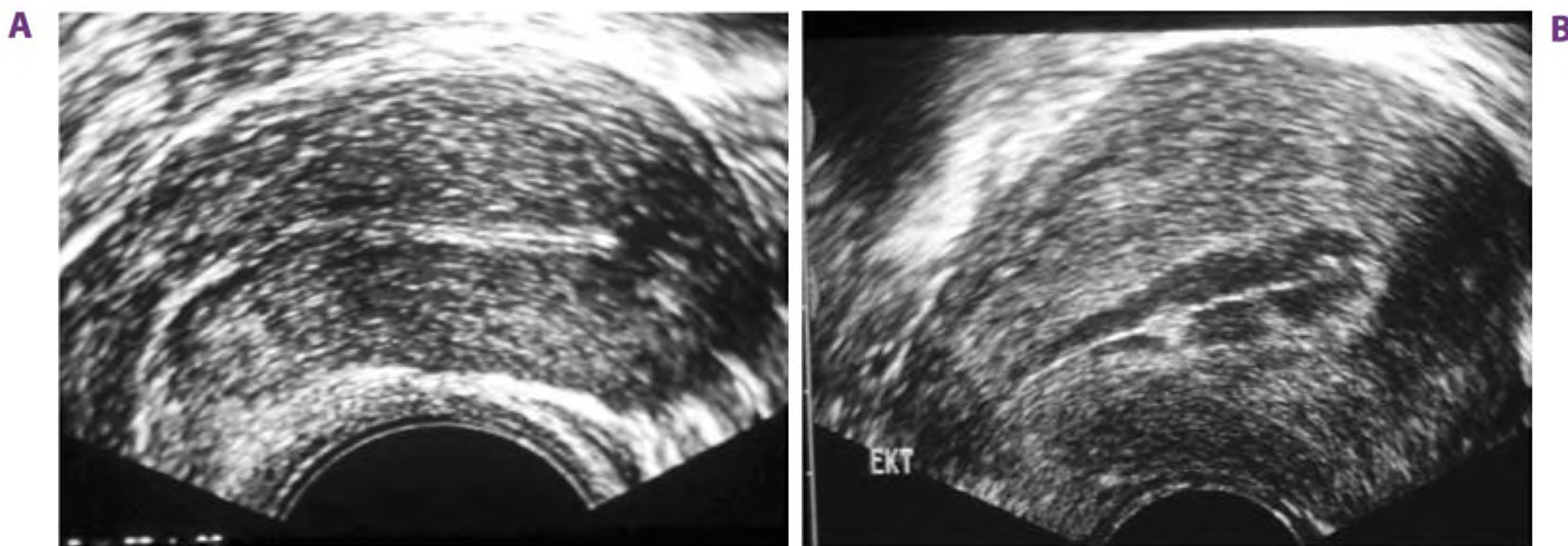
Existem múltiplos protocolos para o controle preciso da ovulação. A via utilizada é uniformemente a transvaginal. Começa-se habitualmente com um exame no 9º dia do ciclo, seguido de outro no 12º dia. Daí em diante, recomenda-se fazer outro no 14º dia e, se o folículo persistir, seguir fazendo a cada 48 h até sua ruptura. Geralmente este protocolo se estabelece em um comitê com os componentes da equipe de reprodução assistida, modificadas pelas condições particulares de cada paciente e seu histórico de outros controles ou estimulações anteriores.

Durante o ciclo menstrual, ocorrem modificações no endométrio, visíveis ao ultrassom. A camada basal não se altera durante o ciclo e dela se origina a camada funcional e emergem os vasos que vão nutri-la. A espessura endometrial é avaliada tomando-se como ponto de reparo a interface do miométrio/endométrio. A camada funcional sofre mudanças de espessura e ecogenicidade ao longo do ciclo, tendo cerca de 2 mm a 3 mm após a menstruação, cerca de 4 mm a 5 mm, em torno do 8º dia, e em fase folicular tardia, entre 8 mm a 12 mm. Alterações da ecogenicidade são visíveis e decorrem da proliferação e do arranjo glandular, do depósito de mucina e glicogênio na camada funcional e de alterações vasculares. Na fase periovulatória, é hipoecoico com aspecto trilaminar e, na fase pré-menstrual, é ecogênico e homogêneo (Figura 39.12).

### ■ Monitorização na menopausa

Na menopausa ocorre a involução do tecido ovariano que se manifesta ultrassonograficamente por uma diminuição de seu volume e de sua ecogenicidade.

O volume do ovário na mulher adulta normal no menacme oscila entre 5 cm<sup>3</sup> e 6 cm<sup>3</sup>, calculado pela equação que consiste em multiplicar os 3 diâmetros e o produto final por 0,52. A maioria dos equipamentos proporciona diretamente o volume a partir das medidas dos 3 diâmetros. O aspecto ultrassonográfico se modifica substancialmente na menopausa. O ovário passa a ser um tecido homogeneamente ecogênico alterado só pela ausência de folículos, tendo centro ecogênico e periferia hipoecoica. Essa condição provoca às vezes dificuldade por ser similar ao aspecto do intestino, que tem um centro hiperecogênico correspondente à mucosa e uma periferia hipoecoica similar à parede muscular.



**FIGURA 39.12** Em **A**, imagem longitudinal do útero obtido por via transvaginal na fase pós-menstrual. Note que o endométrio é fino. Em **B**, imagem uterina obtida no mesmo plano por via transvaginal no período periovulatório. Observe que o endométrio tem maior espessura e é hipoecoico, com aparência trilaminar. Três pequenas imagens ecogênicas foram identificadas sugerindo pólipos. O estudo histeroscópico confirmou os achados do exame ultrassonográfico.



O método convencional de explorar a pelve feminina por meio da bexiga cheia perde valor na menopausa, sendo frequente a não visualização dos ovários por seu tamanho pequeno, motivo pelo qual alguns especialistas finalizam o laudo com o texto “não se visualizam os ovários nem massas anexiais”.

O método ultrassonográfico adequado é pela via transvaginal realizada com a bexiga vazia e com abundante lubrificação do preservativo, já que, com a menopausa, há perda da elasticidade e lubrificação na parede vaginal, o que pode resultar na introdução dolorosa do transdutor. Após colocar o transdutor e de identificar o útero e o endométrio, o examinador se dirige aos anexos, buscando os reparos anatômicos habituais para o ovário, que são os grandes vasos pélvicos.

A presença de cirurgia vulvar, infecção ou virgindade é um impedimento para a via transvaginal. Nesses casos, pode-se optar pela via transretal que tem a mesma precisão que a via transvaginal.

O exame dos ovários na pós-menopausa com Doppler color e espectral é uma ferramenta de grande valor, já que, em condições normais, encontramos um perfil de velocidades com alta resistência periférica e diástole escassa ou reversa, representando que o órgão está consumindo pouco oxigênio e nutrientes justamente por seu estado involutivo.

A aparição de um fluxo diastólico elevado em um ovário menopáusico está ligado à presença de tumores malignos que requerem oxigênio e nutrientes para seu crescimento. É frequente a visualização de pequenos cistos simples na pós-menopausa que devem cumprir certos requisitos para serem considerados como tal (Figura 39.11):

- Cisto menores de 50 mm.
- Paredes internas lisas.
- Conteúdo líquido anecoico.
- Ausência de septos ou de proliferação intracística
- Doppler negativo (o Doppler deve mostrar alta resistência).

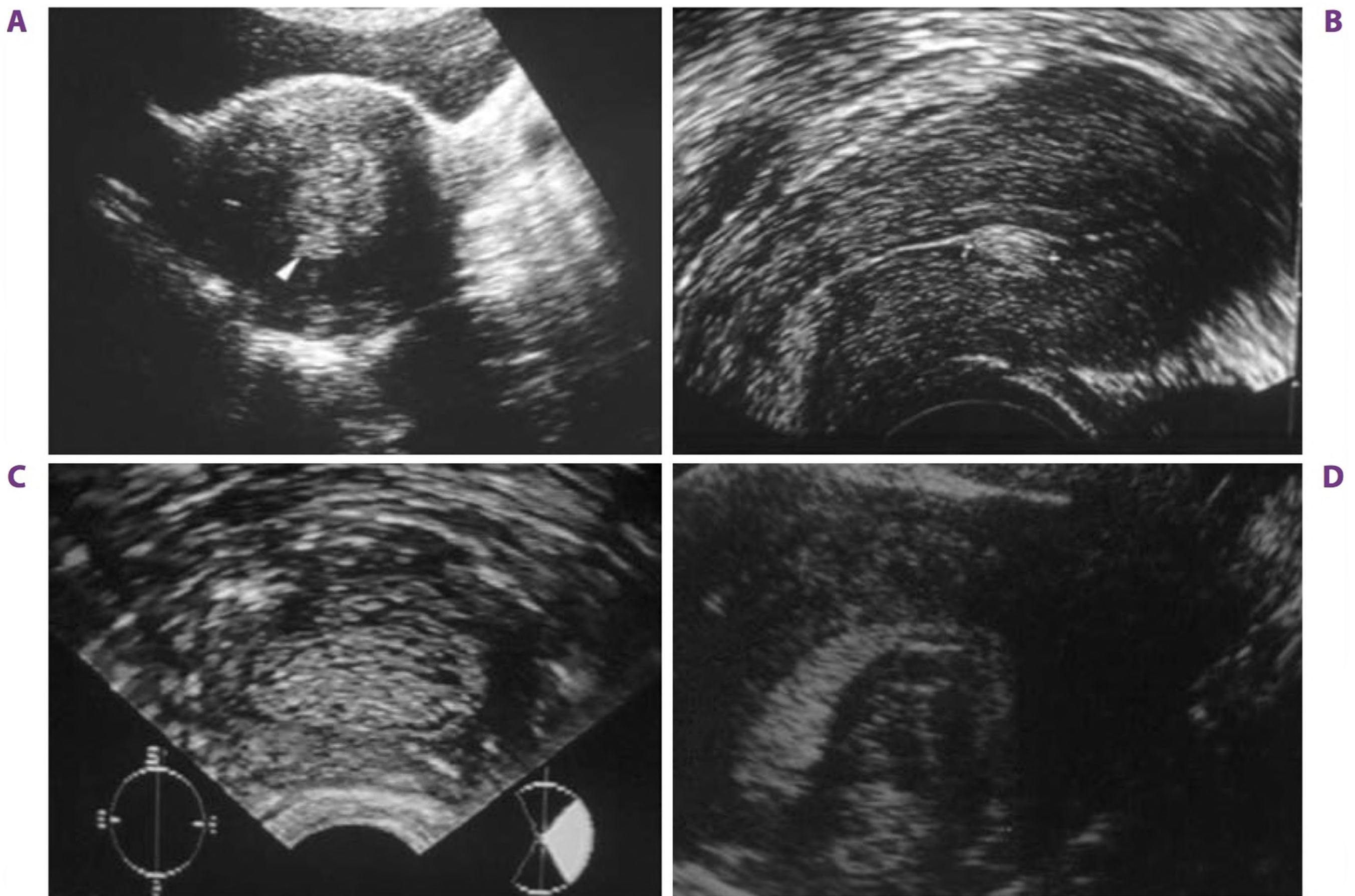
Cumprindo esses requisitos, a possibilidade de que se trate de um cisto maligno é muito baixa.

Na pós-menopausa o endométrio atrofia tornando-se fino e não ultrapassando 5 mm de espessura. O sangramento que acontece na pós-menopausa deve ser bem avaliado, sobretudo no sentido de afastar a possibilidade de câncer, em face de sua letalidade. Em cerca de 10% dos casos o sangramento vaginal, nessa fase da mulher, deve-se ao câncer de endométrio cuja prevalência é baixa. Na vigência de sangramento genital com endométrio fino ao exame ultrassonográfico transvaginal, outra causa deverá ser considerada. Adenocarcinoma de endométrio é o mais comum nessa fase e tende a aumentar com a idade. Há sugestão no sentido de usar 4 mm como medida de espessura endometrial máxima porquanto tornaria mais alta a sensibilidade no sentido de excluir câncer. Nas pacientes submetidas a terapia hormonal cíclica aceita-se espessura máxima < 9 mm.

Endométrio atrófico, no entanto, representa a causa mais comum de sangramento. Pólipos, hiperplasia endometrial e mioma submucoso representam outras causas (Figura 39.13 A,B,C e D).

Endométrio atrófico tem como causa o hipoestrogenismo. Alterações clínicas similares são observadas na vagina. Não raramente observa-se pequena quantidade de líquido na cavidade endometrial.





**FIGURA 39.13** Em **A** endométrio espessado, irregular e heterogêneo suspeito de câncer em paciente com 10 anos de menopausa e sangramento genital. Exame histeroscópico com biópsia e estudo histopatológico confirmou a impressão inicial. Em **B** útero visto no plano mediano-sagital evidenciado imagem nodular hiperecótica, circunscrita, na cavidade endometrial, forma usual de apresentação do pólip. Em **C** endométrio espessado. Observe microformações císticas representativas de glândulas endometriais dilatadas. Em **D** mioma submucoso determinando compressão e desvio do endométrio. Todas imagens obtidas por via transvaginal.

Pólipos são formações benignas que se desenvolvem no endométrio, de origem pouco conhecida, constituindo causa de sangramento, sobretudo na perimenopausa e pós-menopausa e seu crescimento é estimulado pelo estrógeno e tamoxifen. Representam aglomerado de glândulas endometriais hiperplásicas mescladas com estroma, originando-se a partir da basal, podendo ser sésseis ou pediculados, únicos ou múltiplos originando-se em qualquer sítio da cavidade endometrial. Pólipo maligno é raro. Usualmente, o exame histeroscópio contemplará aprofundamento do estudo, momento no qual a biópsia será realizada, ou mesmo sua completa remoção, seguido de estudo histopatológico.

A hiperplasia do endométrio resulta da proliferação glandular anormal. É causa comum de sangramento e se desenvolve a partir da estimulação estrogênica sem oposição. Ao ultrassom vê-se endométrio difusamente espessado, algumas vezes o espessamento é focal. Pequenas formações císticas podem ser observadas em muitos casos e representam glândulas dilatadas.

O mioma uterino é o tumor mais comum na pelve feminina, sua prevalência é maior na fase reprodutiva. É causa pouco comum de sangramento na pós-menopausa,



tendo importância na gênese do sangramento os miomas submucosos pelo contato que apresentam com o endométrio comprimindo e deslocando-o.

### ■ Ovários policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) inclui alterações da função ovariana, conjugada a hiperandrogenismo e mudanças morfológicas que sinalizam ovários policísticos. Por constituir uma síndrome, nenhum dado isolado deve ser considerado critério para estabelecer o diagnóstico. Tem outros envolvimento porquanto aumenta o risco de síndrome metabólica, diabetes tipo 2, provável doença cardiovascular e câncer do endométrio. A SOP deve ser considerada em qualquer mulher adolescente com hirsutismo, acne persistente, irregularidade menstrual ou obesidade.<sup>10</sup>

O consenso de Rotterdam (2003) estabelece como critérios para o diagnóstico da SOP:<sup>11</sup>

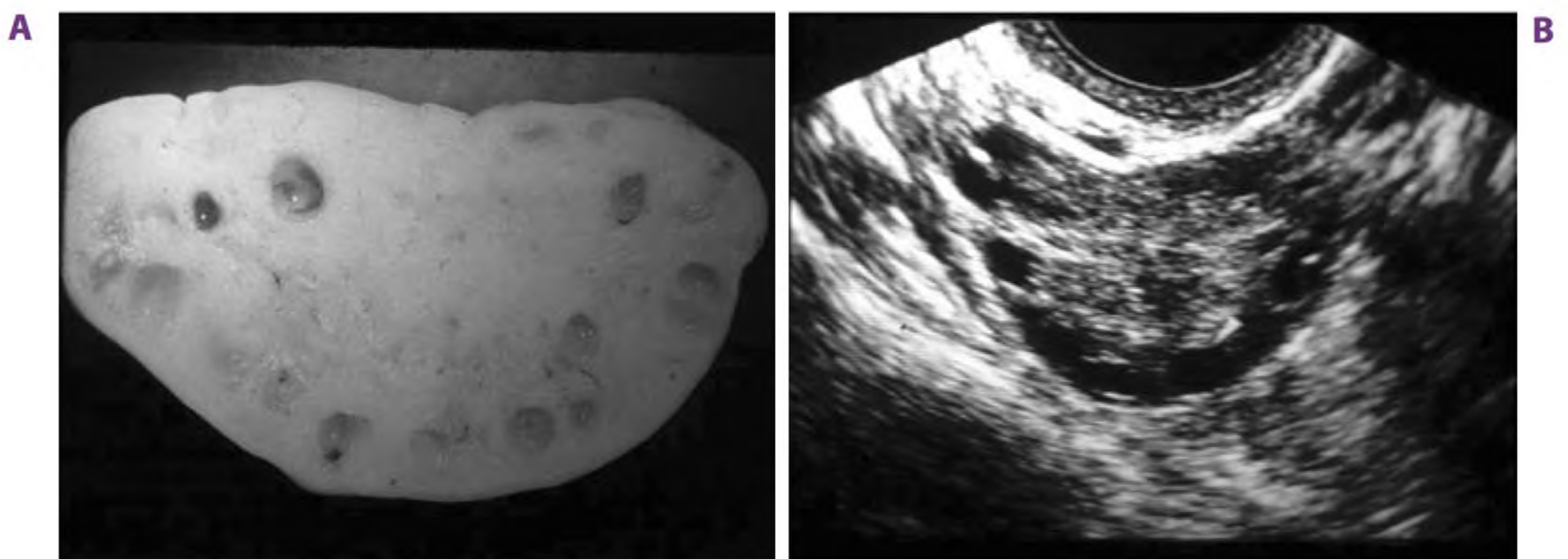
- Oligomenorreia e/ou anovulação.
- Sinais de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico.
- Ovário policístico ao ultrassom.

Embora haja variedade na caracterização do ovário policístico, o consenso estabelece critérios mais rigorosos porquanto incluir valores relativamente a sensibilidade e especificidade para defini-los. A técnica do exame ultrassonográfico preferencial é por via transvaginal, especialmente em obesas, e estabelece:

- Volume > 10 mL.
- 12 ou mais folículos com 2 mm a 9 mm de diâmetro.

Para cálculo do volume ovariano, é utilizada a fórmula  $(A \times B \times C) \times 0,52$  (A= comprimento; B= largura; C= espessura). Os folículos tendem a ocupar a periferia dos ovários e, no centro, destaca-se estroma amplo e de maior ecogenicidade (Figura 39.14).

Na ausência de oligomenorreia e/ou amenorreia ou hiperandrogenismo, uma mulher que apresenta ao exame ultrassonográfico ovário com aparência policística não



**FIGURA 39.14** Em **A**, espécime anatomopatológico do ovário policístico exibindo pequenos folículos periféricos e estroma amplo (Gentileza Prof. José Maria Barcelos). Em **B** a imagem ultrassonográfica obtido por via transvaginal. **B** a imagem ultrassonográfica obtida por via transvaginal. Pequenos folículos na periferia ovariana observando-se, ao centro, estroma amplo e ecogênico.



deve ser considerada portadora de SOP. Se houver folículo dominante com diâmetro maior que 10 mm, ou corpo lúteo, deve-se repetir a avaliação no ciclo seguinte.

Informações com mais detalhes implicam a utilização de equipamento de ultrassom de boa qualidade, por via transvaginal, nas mãos de um experiente e paciente ultrassonografista.

## PRÓSTATA

Embora a ultrassonografia possa ser utilizada em diversas condições relacionadas com doença prostática, na rotina clínica, suas indicações são mais limitadas. A ultrassonografia transretal tida no passado como a modalidade técnica ideal para o rastreamento do câncer prostático foi substituída pela pesquisa do antígeno prostático específico (PSA) associada ao toque retal.

Profundamente situada na pelve, a próstata é acessível ao ultrassom por via transabdominal e transretal. A maioria dos trabalhos é elaborada com base na técnica transretal. Antes de iniciar o exame, deve-se ter em mãos resultado do toque retal, PSA e história clínica.

A próstata é dividida em 4 zonas: a periférica, a de transição, a central e a glandular periuretral. A periférica representa a zona maior, com cerca de 70% do tecido prostático no paciente jovem, antes que se desenvolva a hiperplasia benigna, e constitui sede da maioria dos cânceres. A zona de transição é a menor, representa cerca de 5% do tecido glandular, porém tem importância, posto que nela se origina a hiperplasia prostática benigna.<sup>12</sup>

O estudo por via abdominal utiliza transdutor com frequência de 3,5 a 5 MHz e por via transretal de 5 a 7,5 Mhz. O volume prostático é calculado tendo como ponto de reparo os 3 maiores diâmetros: o longitudinal, o transverso e o anteroposterior, aplicando-se a fórmula  $(L \times T \times AP) \times 1,57$ . Considerando que há similaridade entre volume e peso, uma vez que 1 mL de tecido prostático equivale a 1 g, a medida de volume pode ser convertida com peso.<sup>13</sup> O peso da próstata no jovem é em torno de 20 g. O tempo necessário para duplicação do peso prostático a partir dos 50 anos é de 10 anos.

O aumento da porção interna da glândula é a manifestação mais comum na hiperplasia prostática benigna, tendo ecogenicidade mais baixa em relação à zona periférica. Em face da combinação estroma/glândula, o padrão ecogênico se apresenta variado.<sup>14</sup> Nódulos de diferentes ecogenicidades, calcificações e cistos de retenção podem estar presentes na zona de transição.

Distúrbios urinários podem ocorrer em pacientes com hiperplasia prostática. Todavia, nem sempre o tamanho da próstata é proporcional às manifestações clínicas. Algumas vezes glândulas muito aumentadas coexistem com pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, e pacientes com glândulas relativamente pequenas apresentam distúrbios importantes da micção.

Diante da manifestação de prostatismo, o exame realizado por via abdominal permite avaliar de modo satisfatório o tamanho da próstata, demonstrando o aumento do lobo médio. No mesmo ato, é possível realizar o exame da bexiga com observação de espessamento parietal, divertículos e eventuais tumores (Figura 39.15). Se necessário, o exame pode ser estendido aos ureteres, sistemas pielocaliciais e rins, obtendo-se, dessa maneira, visão panorâmica do aparelho urinário. A avaliação do resíduo pós-miccional pode ser feita ao solicitar que o paciente esvazie a bexiga, ocasião em que se determina o volume vesical remanescente.<sup>15</sup>



Se não houver suspeita de câncer, a ultrassonografia transretal será desnecessária, uma vez que a técnica por via abdominal contempla com informações o que o médico precisa para orientar a conduta. Caso sejam necessárias medidas prostáticas mais precisas, como para monitorizar o tamanho da glândula no curso do tratamento, deve-se usar a via transretal. Há outras causas de distúrbios urinários que não estão relacionadas com a próstata.

### IMPORTANTE

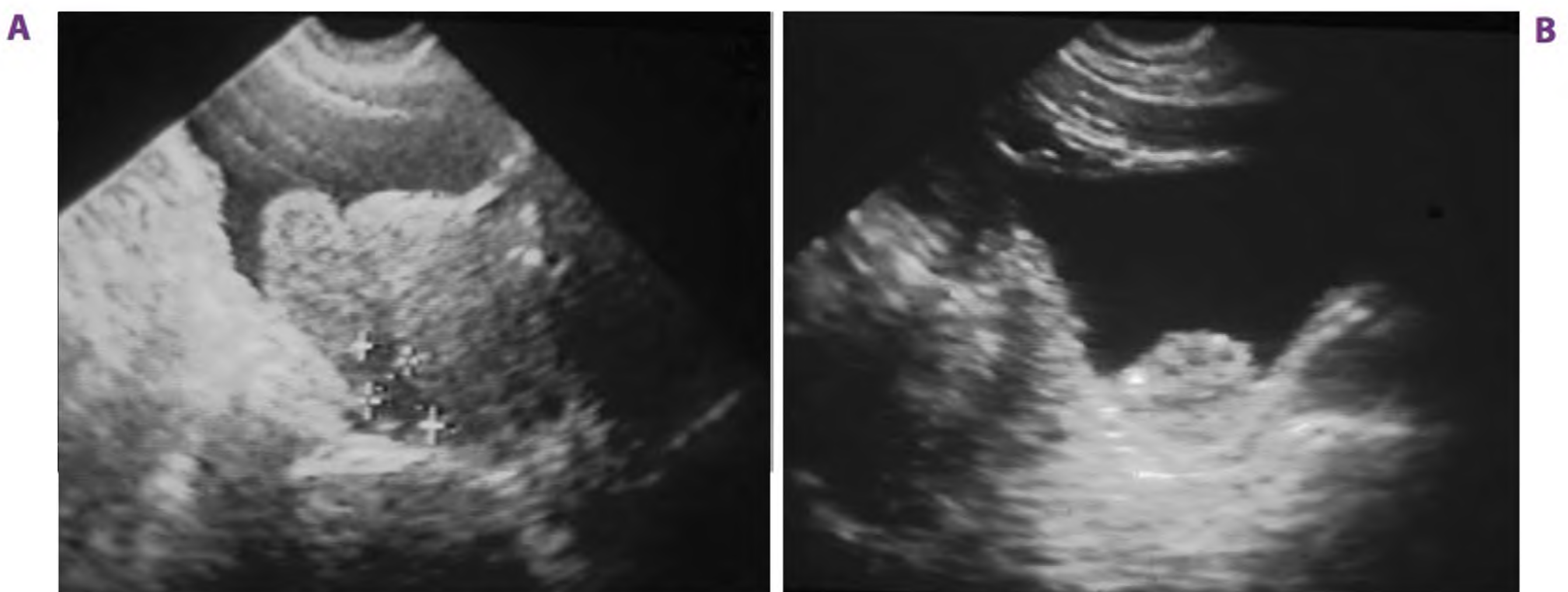
Nos casos de infertilidade, pode ser utilizada a ultrassonografia transretal com vista à detecção de causa obstrutiva envolvendo as vesículas seminais, dilatação dos dutos ejaculatórios e detecção de cistos da linha média que podem constituir barreira à progressão dos espermatozoides.

### • Câncer de próstata

Excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata é o que mais incide no homem. Estimativas oficiais sinalizam para pouco mais de 60 mil novos casos para o ano de 2012.<sup>16</sup>

O rastreamento do câncer prostático é recomendado a partir dos 50 anos, ou dos 40 quando há história familiar. Visa à detecção precoce, em pacientes sem sintomas, oportunidade em que se pode aplicar com sucesso os recursos terapêuticos. Inicia-se com o toque retal e a dosagem do PSA. Este, por permitir identificar o câncer em fase inicial, trouxe como consequência redução significativa da doença metastásica.<sup>17</sup>

São necessários cerca de 10 anos para o câncer causar morte. Por isso, aplicam-se formas mais amenas de controle da doença após 75 anos de idade, uma vez que não haveria mudanças apreciáveis quanto à longevidade.<sup>12</sup> O tratamento varia do uso de hormônios com finalidade paliativa à prostatectomia radical.



**FIGURA 39.15** Exame realizado por via transabdominal. Em **A**, observe a próstata aumentada comprimindo o colo e assoalho vesical em paciente com hiperplasia. Pequena área hipoeoica (+) é vista na região periférica. Em **B**, a identificação de tumor de bexiga, assintomático, por ocasião do estudo da próstata em paciente com distúrbio urinário.



O rastreio do câncer é realizado rotineiramente por meio da dosagem do PSA e do toque prostático. Aquele é normalmente secretado por células epiteliais dos dutos, ajudando a fluidificar o produto da ejaculação. Níveis elevados podem ser encontrados no câncer, no entanto outras condições benignas podem elevá-lo, como prostatite, biopsia, hiperplasia benigna, cistoscopia. A coleta de sangue para a dosagem de PSA deve ser feita antes de qualquer manipulação da glândula.<sup>18</sup>

Níveis séricos normais de PSA, inferiores a 4 ug/mL, podem ser observados em pacientes com câncer de próstata. Caso o toque retal ou o exame ultrassonográfico se revele suspeito, a investigação deve prosseguir. A velocidade de aumento do PSA, no curso de 2 anos, contribui para a distinção entre hiperplasia benigna e câncer de próstata, uma vez que é mais rápido neste.<sup>19</sup>

A ultrassonografia prostática transretal, embora no passado tenham sido superestimadas suas indicações, tem atualmente 2 aplicações fundamentais: monitorizar a biopsia e orientar o tratamento.

A maioria dos cânceres ocorre na zona periférica da próstata (70%) e apresenta baixa ecogenicidade ao exame ultrassonográfico, sendo hipoeicoico. A taxa de detecção do câncer pelo ultrassom transretal é similar à do toque retal, do PSA e da ressonância magnética. Considerando que 60% a 70% dos casos de câncer de próstata são demonstrados pela ultrassonografia transretal, achados suspeitos ao toque e ao PSA e negativos ao ultrassom devem encorajar para a realização da biopsia.<sup>19</sup>

Cerca de 30% dos casos de câncer de próstata são isoecoicos e difíceis de demonstração ao ultrassom em face de semelhança com ecogenicidade do tecido normal. Nesses casos, o emprego do Power Doppler permite estabelecer melhor a dimensão da lesão. O câncer que se manifesta ao exame ultrassonográfico como hipereicoico é infrequente. As características relacionadas com a ecogenicidade de um nódulo devem-se aos componentes histopatológicos presentes.<sup>20</sup>

Quando se programa biopsia prostática, tem de se ter em mente que o procedimento, em face de suspeita clínica, deve contribuir para mudança na orientação do tratamento. A seguir, estão descritas as indicações para biopsia:

- Toque retal suspeito.
- PSA > 10 ug/mL. Há sugestões para redução do valor.
- Nódulo visível ao ultrassom transretal
- Velocidade de aumento do PSA excessiva.
- Fragmentos positivos na prostatectomia transretal.
- Pacientes com adenocarcinoma metastático com câncer primário não evidente.

Antes da realização da biopsia, alguns cuidados devem ser observados, como a interrupção de drogas anticoagulantes ou antiplaquetárias, anti-inflamatórios não esteroides e outras drogas que possam interferir na coagulação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

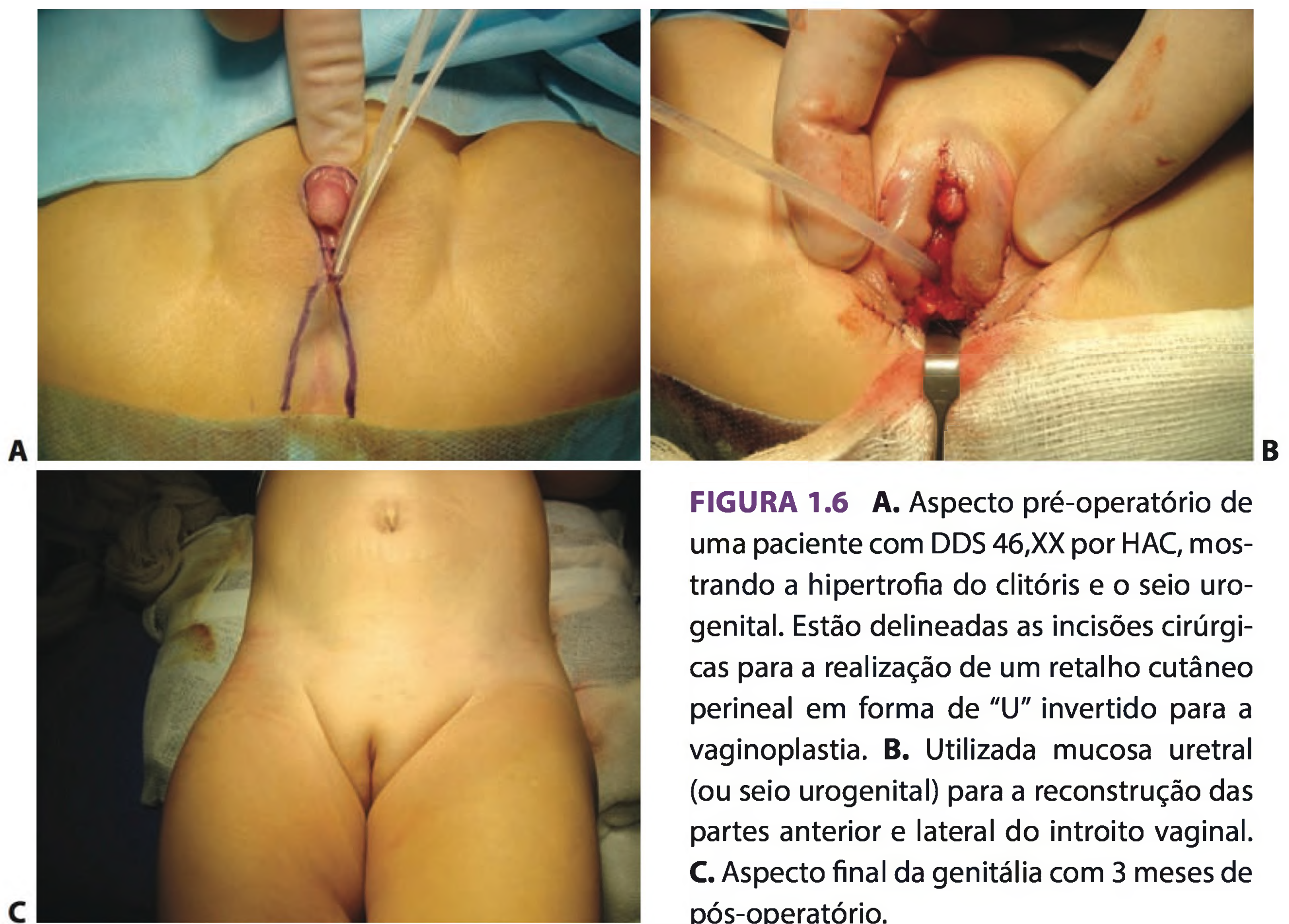
1. <http://www.inca.gov.br/estimativa/;2012/index.asp?ID=2>. Estimativa 2012. Incidência de Câncer no Brasil, 31/01/2012. P1.
2. Kopans DB. Breast Imaging – JB. Philadelphia: Lipincott Company, 1989. p. 33.



3. [www.mamainfo.org.br/texto](http://www.mamainfo.org.br/texto). Disponível 15.03.2012.
4. <http://www.sbmastologia.com.br/artigos/breastimaging>. Disponível em 30.03.2012
5. Kopans DB. Breast Imaging – JB. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 3<sup>a</sup> ed. p. 999-1003.
6. Rabban J . A pathologist's Overview of the Pathology of breast disease in Breast Imaging. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 3<sup>a</sup> ed. p. 55-6.
7. Junior JLC, Vianna LL, Silva HMS. Imagens da Mama. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 1999. p. 17
8. Dupont WD, Page DI. Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. N Engl J Med. 1985; 312: 146-51.
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288: 321-33.
10. Rosenfeld R. L Clinical features ou diagnosis of polycystic ovary. Syndrome in adolescentes. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2012.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19: 41.
12. TOI A, Bree RL. A próstata. IN Tratado de ultrassonografia diagnóstica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 395-424.
13. Hendrix AJ, Van/Helvoort, Van Dommelen CA, et al. Ultrasonic determination of prostatic volume. A cadaver Study. Urology. 1989; 34(3): 123-5.
14. Scherr DS, Eastham J, Ohorim et al. Prostate Biopsy techniques and indications: When, where and how? Semin Urol Oncol. 2002; 20(1): 18-31.
15. Shinoara K, Scardino PT, Carters, et al. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. Urol Clin North Am. 1989; 16: 675-91.
16. [Http:// www.inca.gov.br/estimativa 2012/tabela\\_estados.asp?UF=BR](http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/tabela_estados.asp?UF=BR). Disponível em 31.01.2012.
17. Neal DE, Leunhy, Powell PH, ET AL: Unanswered questions in screening to prostate cancer. Euro J Cancer. 2000; 36: 1316-21.
18. Thompson I Carroll P, Coley C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy vol 14, nº 2, from American Urological Association, Oncology. 2000; 14(2): 267-86.
19. Shinohara K. Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: Correlation of imaging and pathological examinations. J Urol. 1989; 142: 76-82.
20. Dahnert WF. Ultrasonography of carcinoma of the prostate. A critical review.
21. Polascik TS, Oesterling JE, Partin AN. Prostate Specific Antigen: A decade of discovery what we have learned and where are we going. J Urol 1999; 162: 293-306.

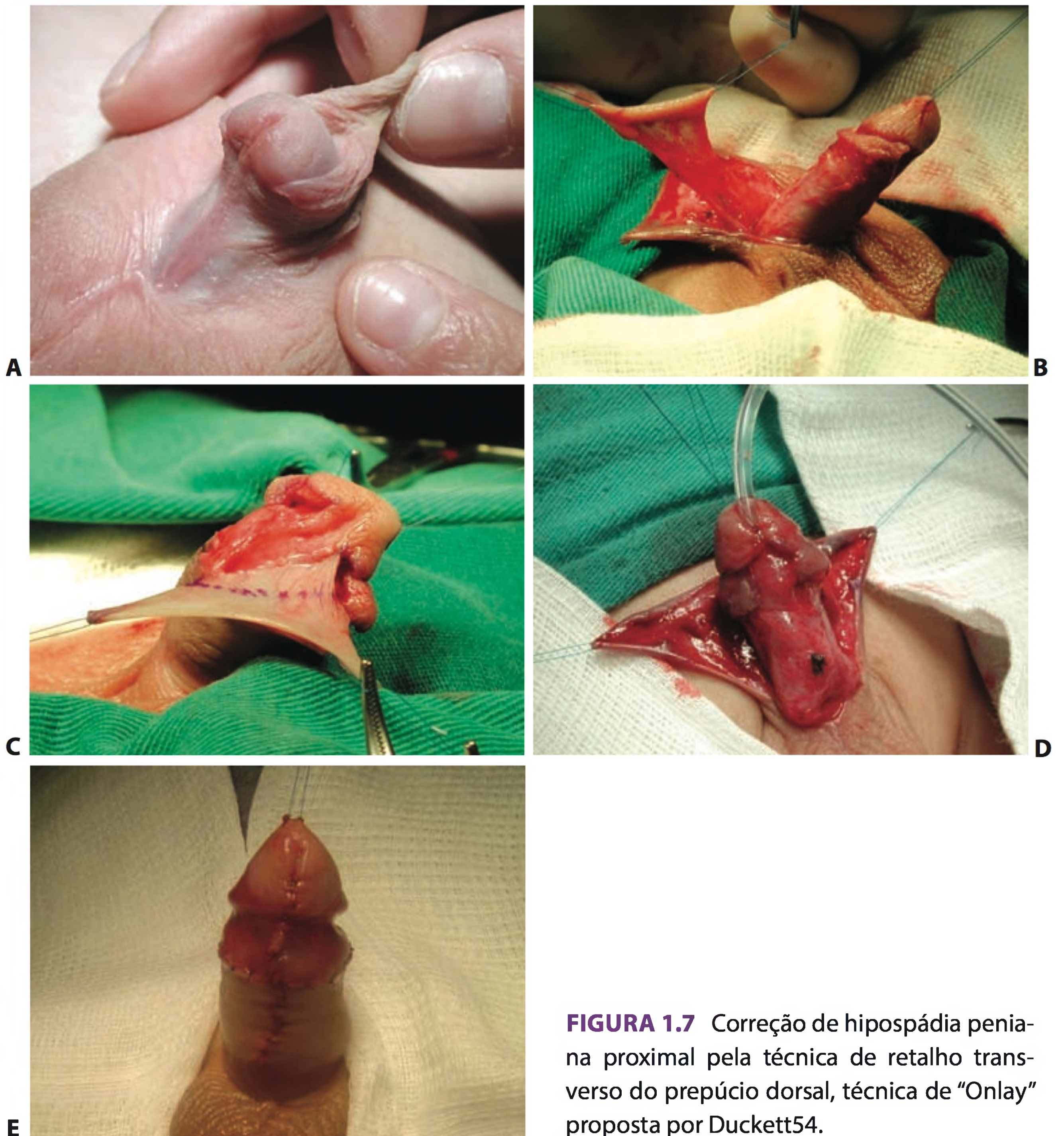


# Caderno colorido



**FIGURA 1.6** **A.** Aspecto pré-operatório de uma paciente com DDS 46,XX por HAC, mostrando a hipertrofia do clitóris e o seio urogenital. Estão delineadas as incisões cirúrgicas para a realização de um retalho cutâneo perineal em forma de “U” invertido para a vaginoplastia. **B.** Utilizada mucosa uretral (ou seio urogenital) para a reconstrução das partes anterior e lateral do introito vaginal. **C.** Aspecto final da genitália com 3 meses de pós-operatório.





**FIGURA 1.7** Correção de hipospádia peniana proximal pela técnica de retalho transversal do prepúcio dorsal, técnica de "Onlay" proposta por Duckett<sup>54</sup>.



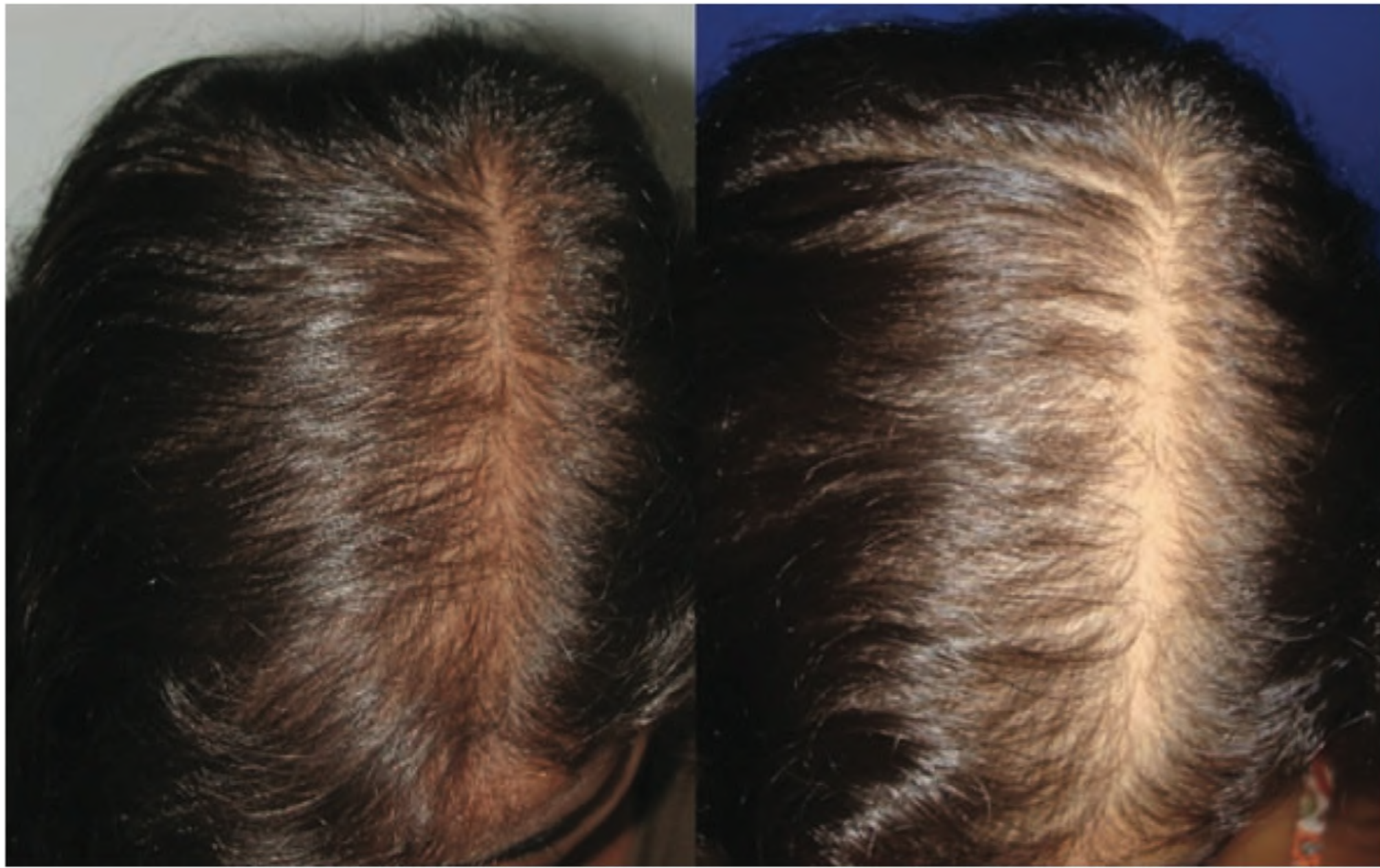


**FIGURA 16.1** Acne da mulher adulta forma comedoniana.

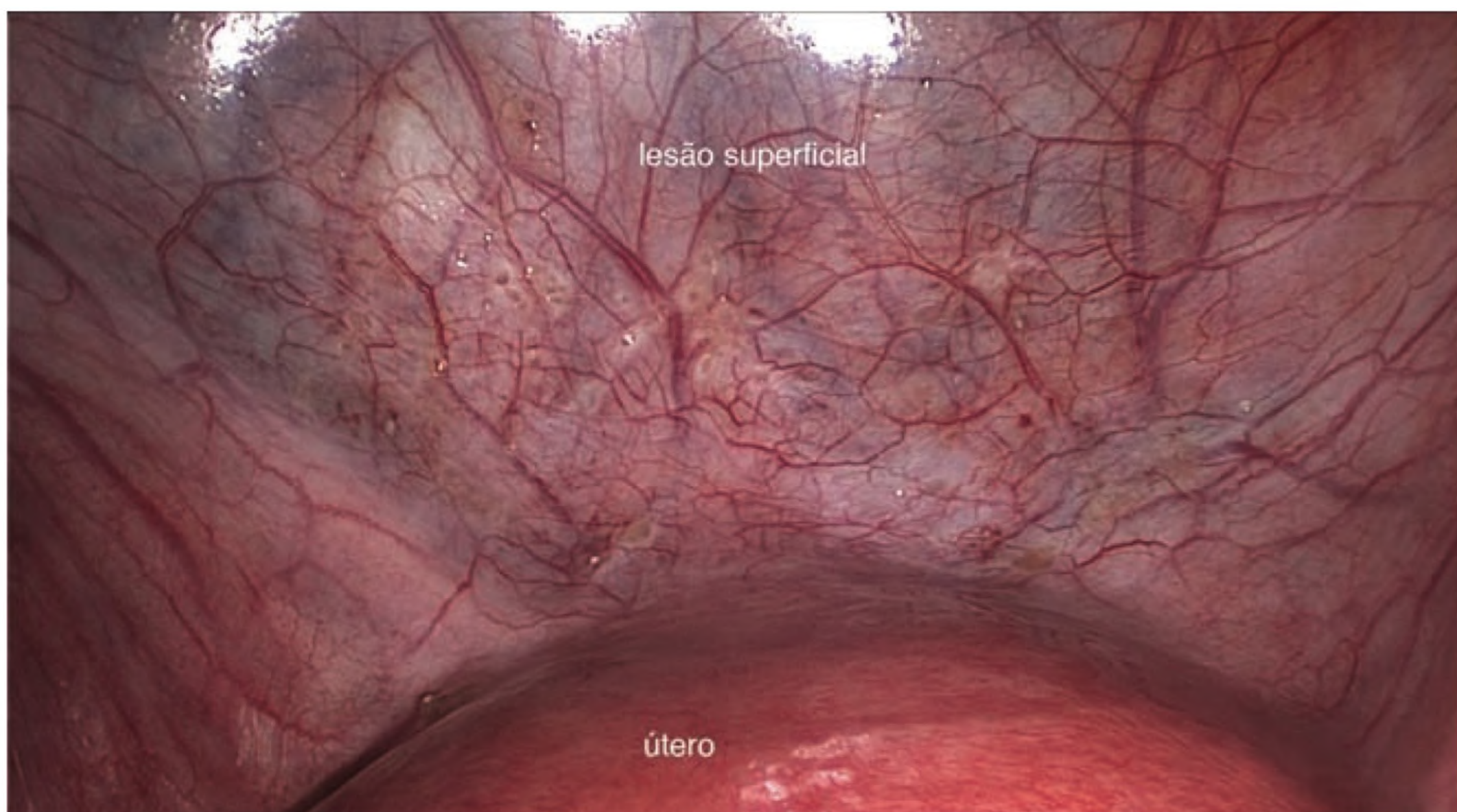


**FIGURA 16.2** Acne da mulher adulta forma papulo pustulosa.



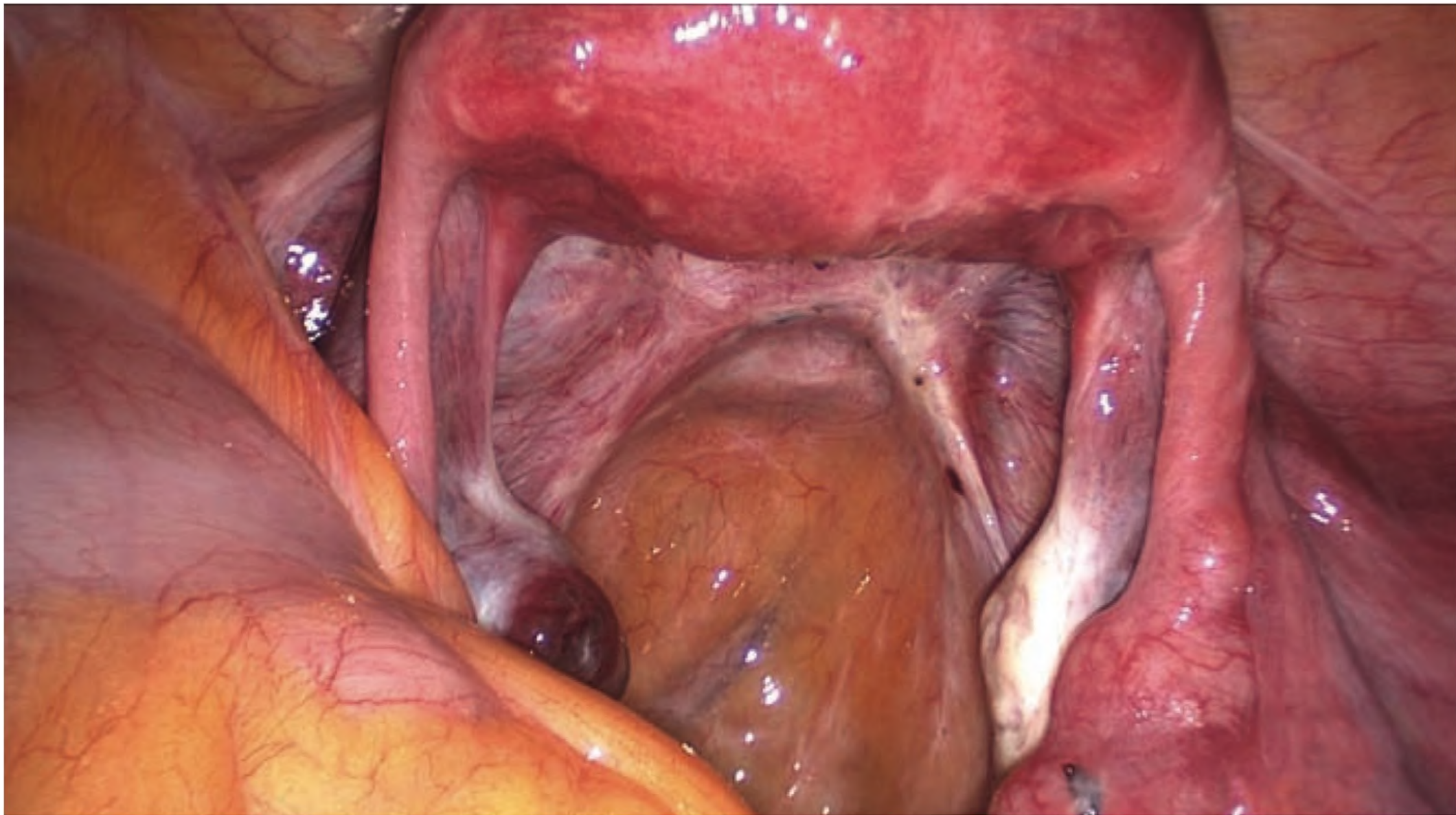


**FIGURA 16.3** Paciente com AAG padrão em árvore de natal. À esquerda em 2002, com 22 anos; e à direita em 2012, com 31 anos.

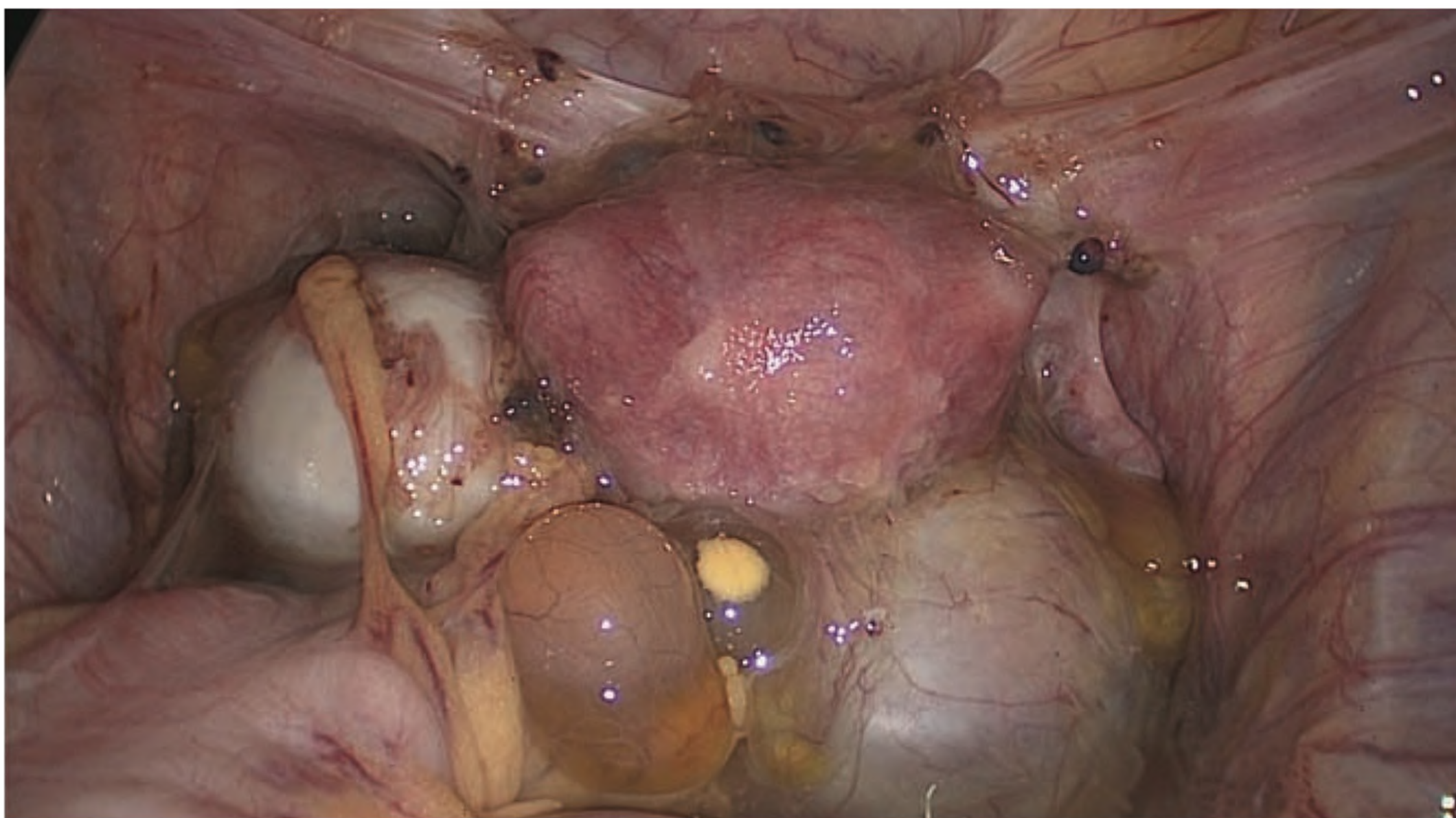


**FIGURA 19.2** Lesão endometriose superficial.





**FIGURA 19.3** Endometriose ligamento uterossacro.

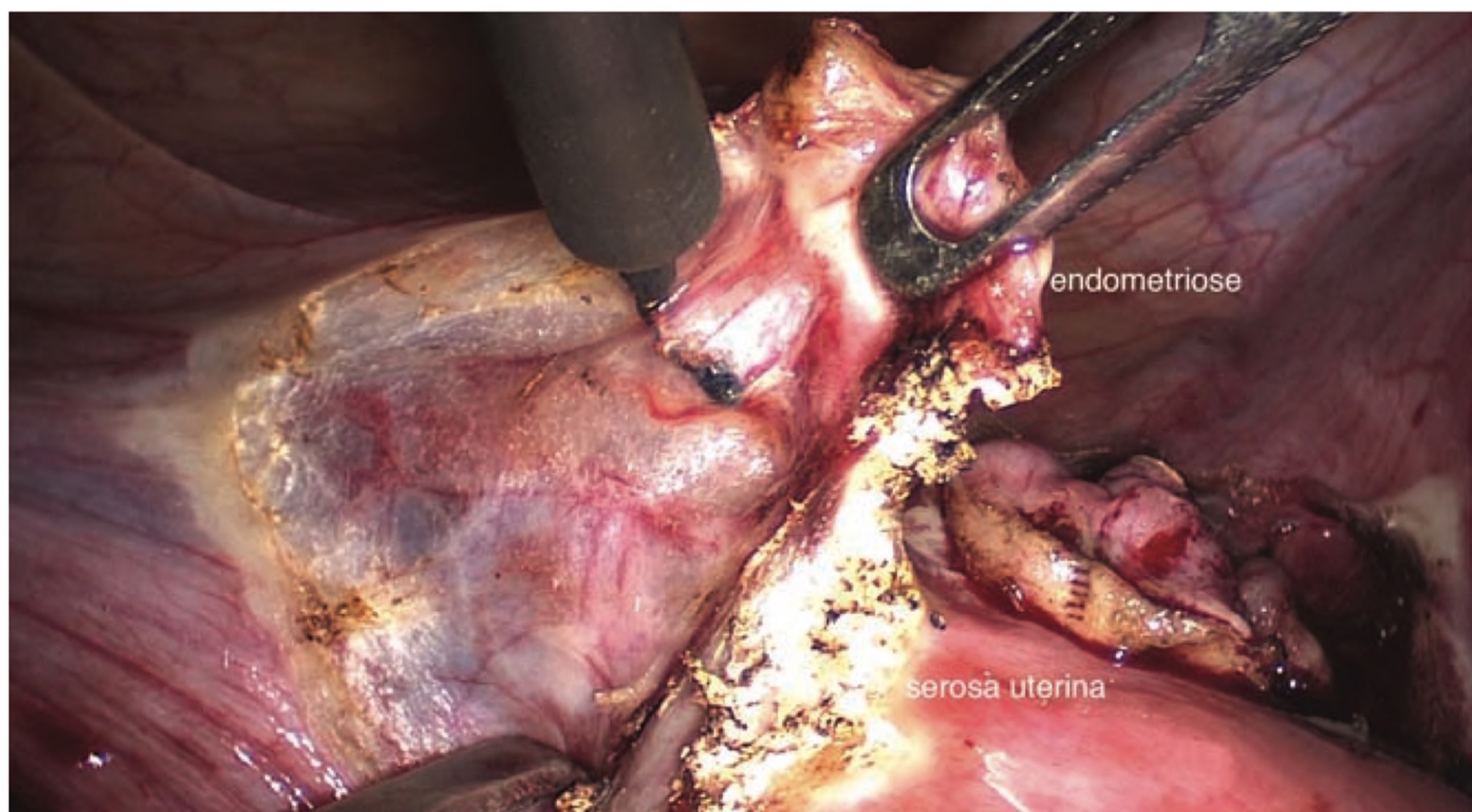


**FIGURA 19.4** Pelve congelada por endometriose.

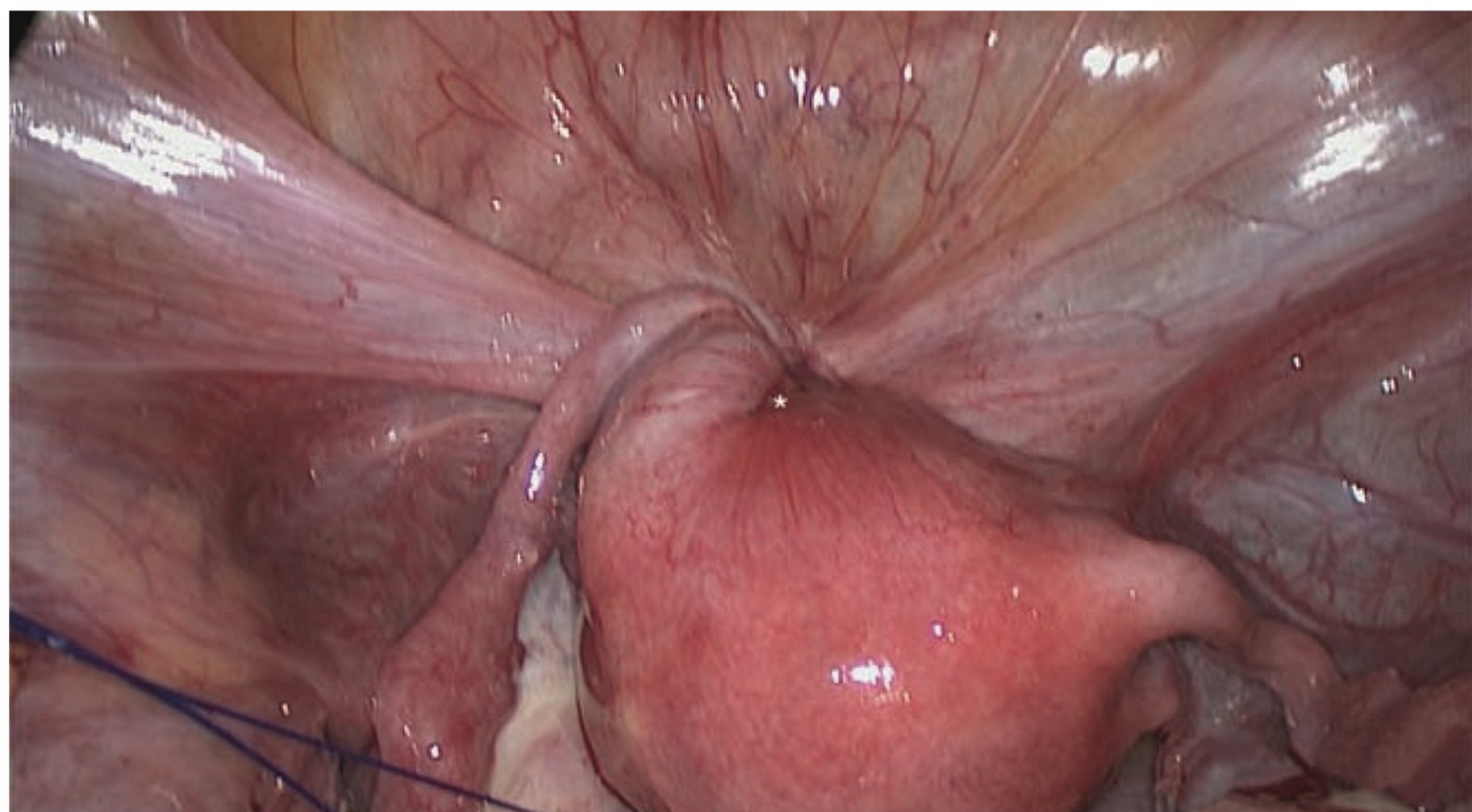




**FIGURA 19.5** Endometriose no peritônio vesico uterino.

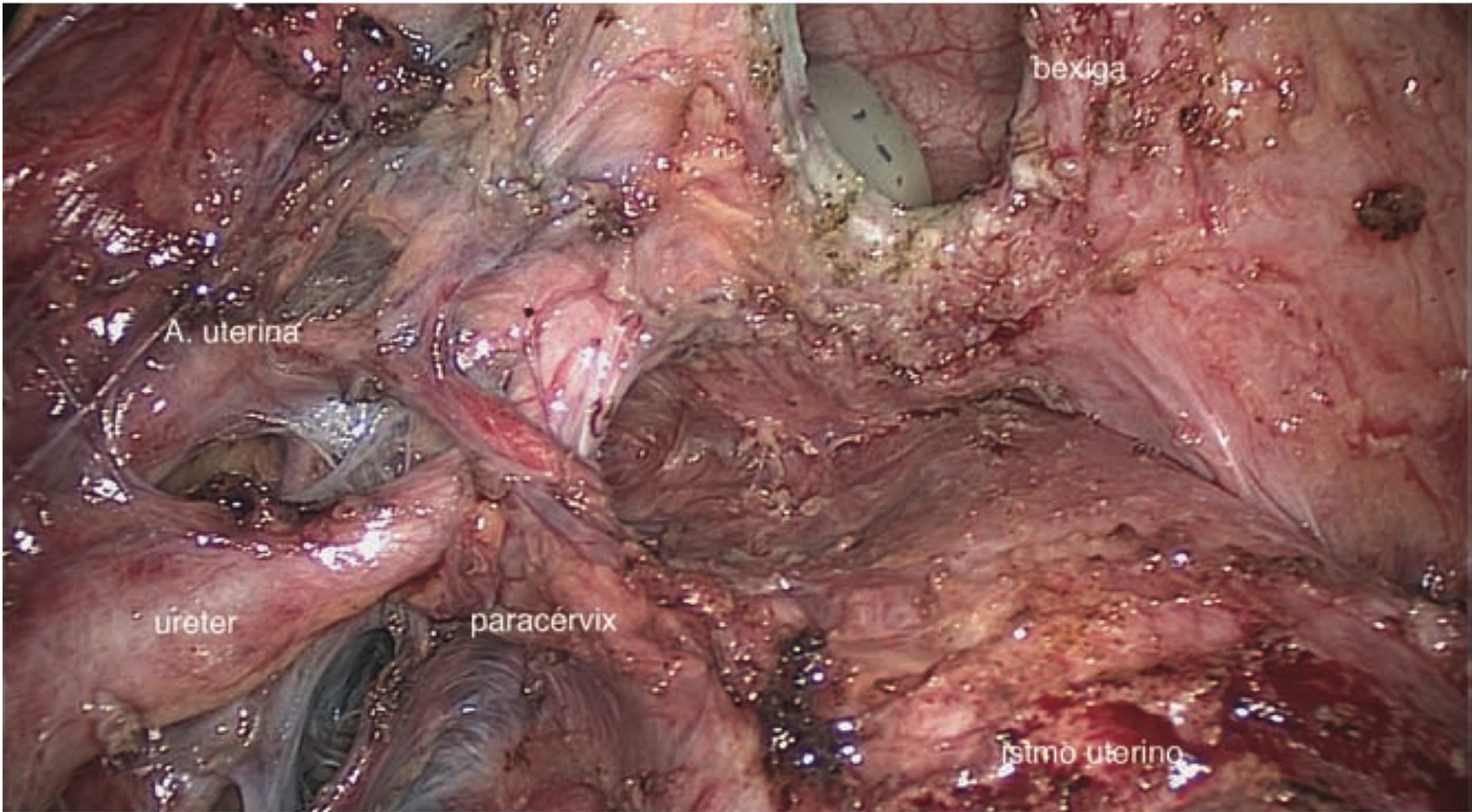


**FIGURA 19.6** Endometriose no peritônio vesico uterino: ressecção.

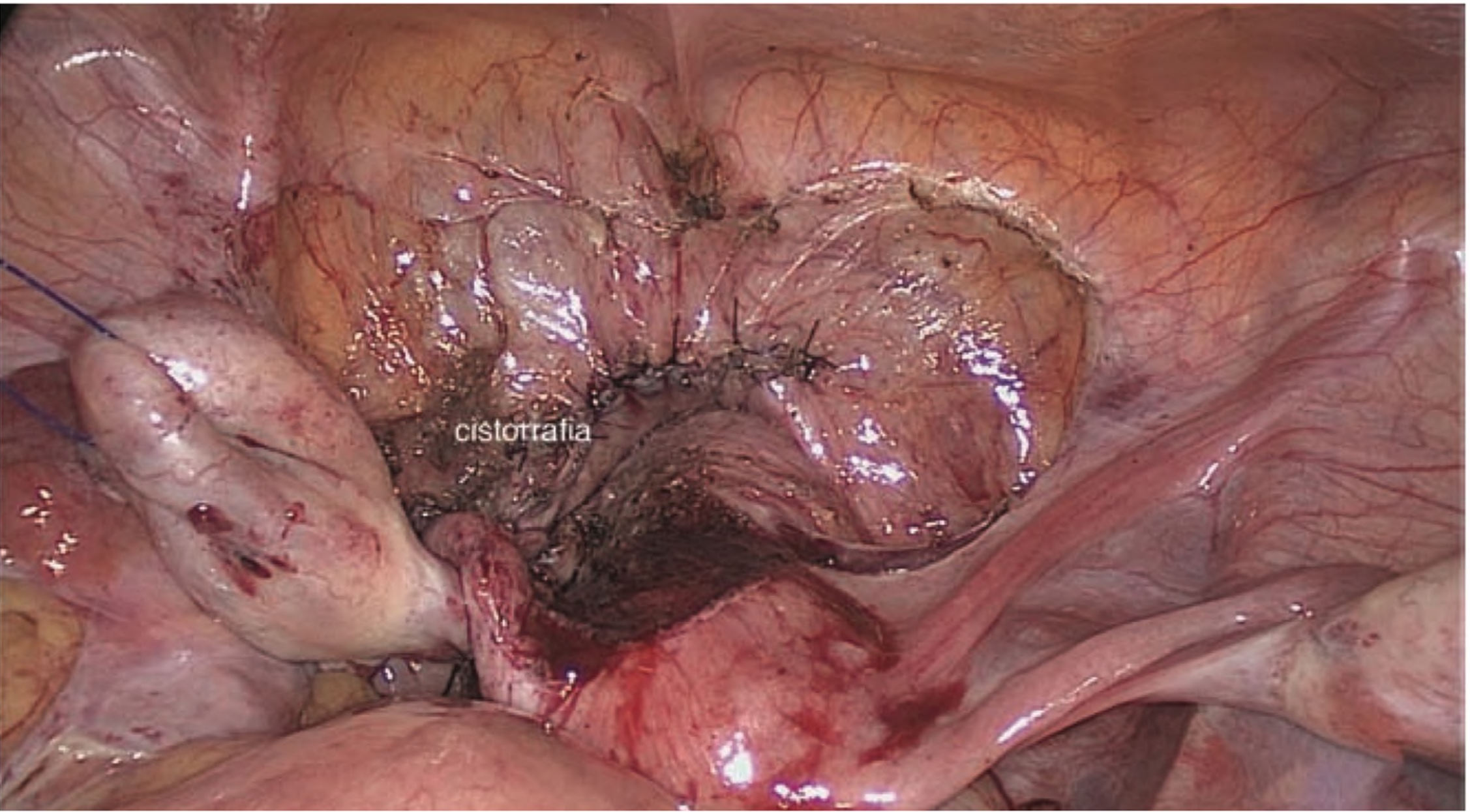


**FIGURA 19.7** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior.

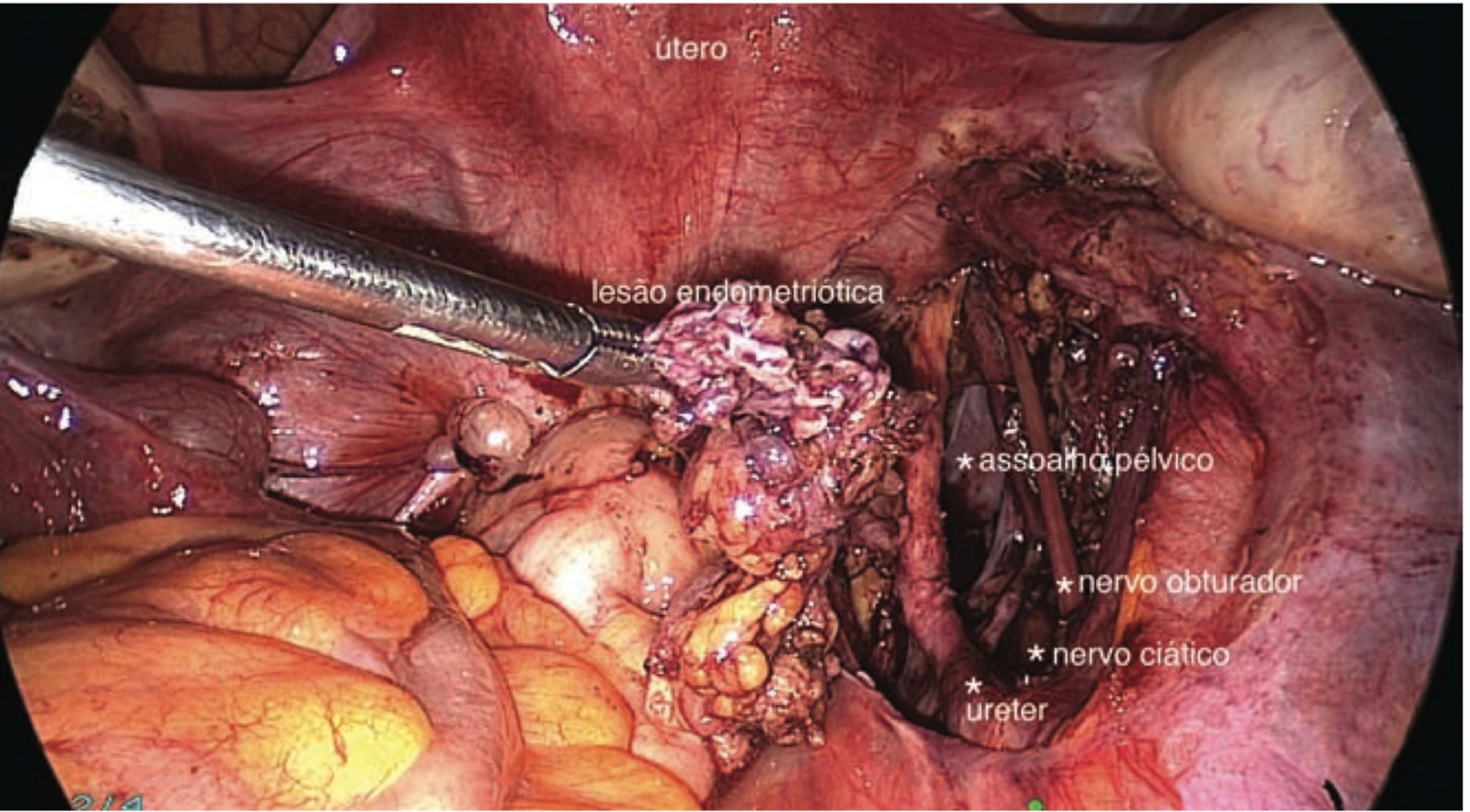




**FIGURA 19.8** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior: ressecção.

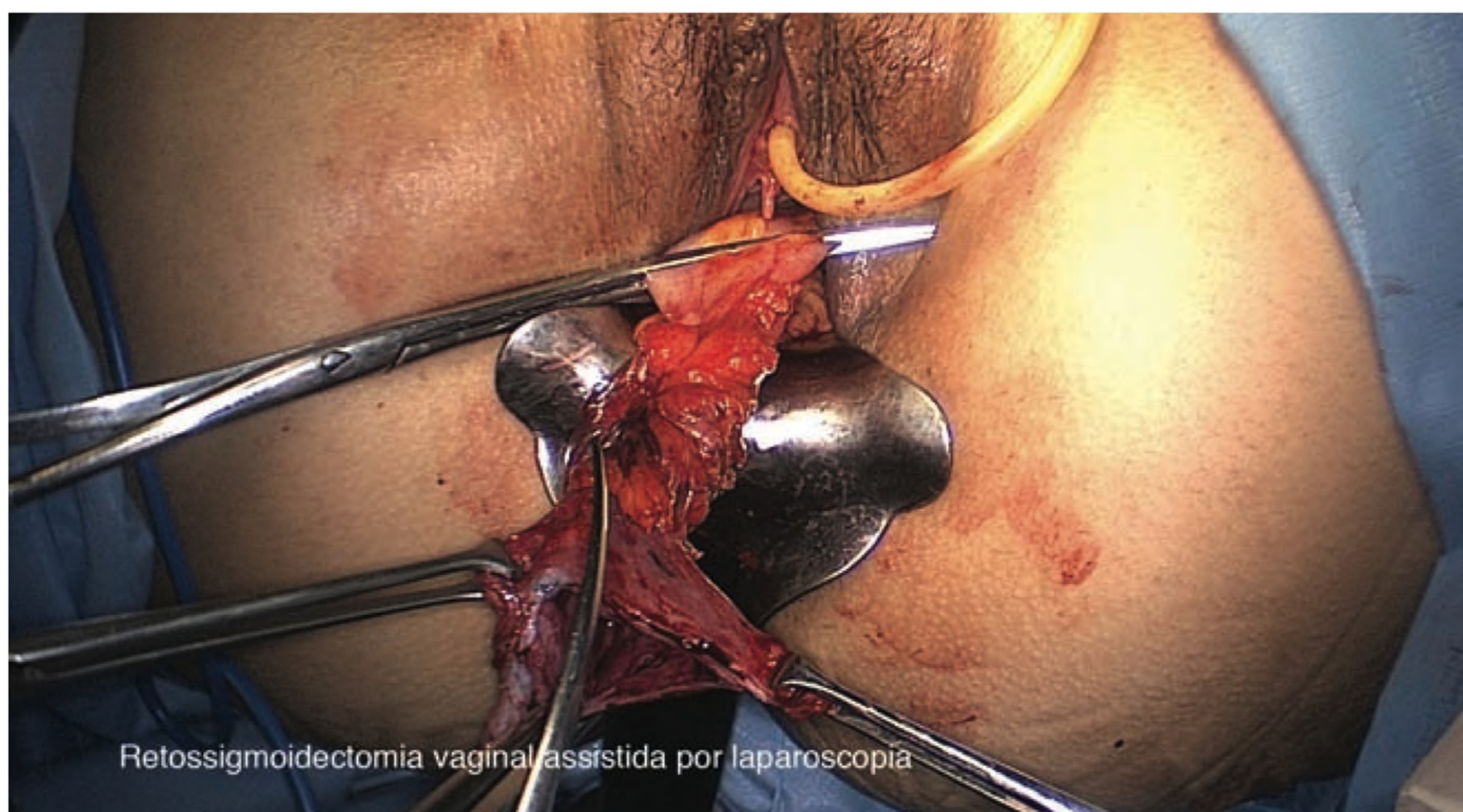


**FIGURA 19.9** Endometriose de bexiga e parede uterina anterior: resultado final.

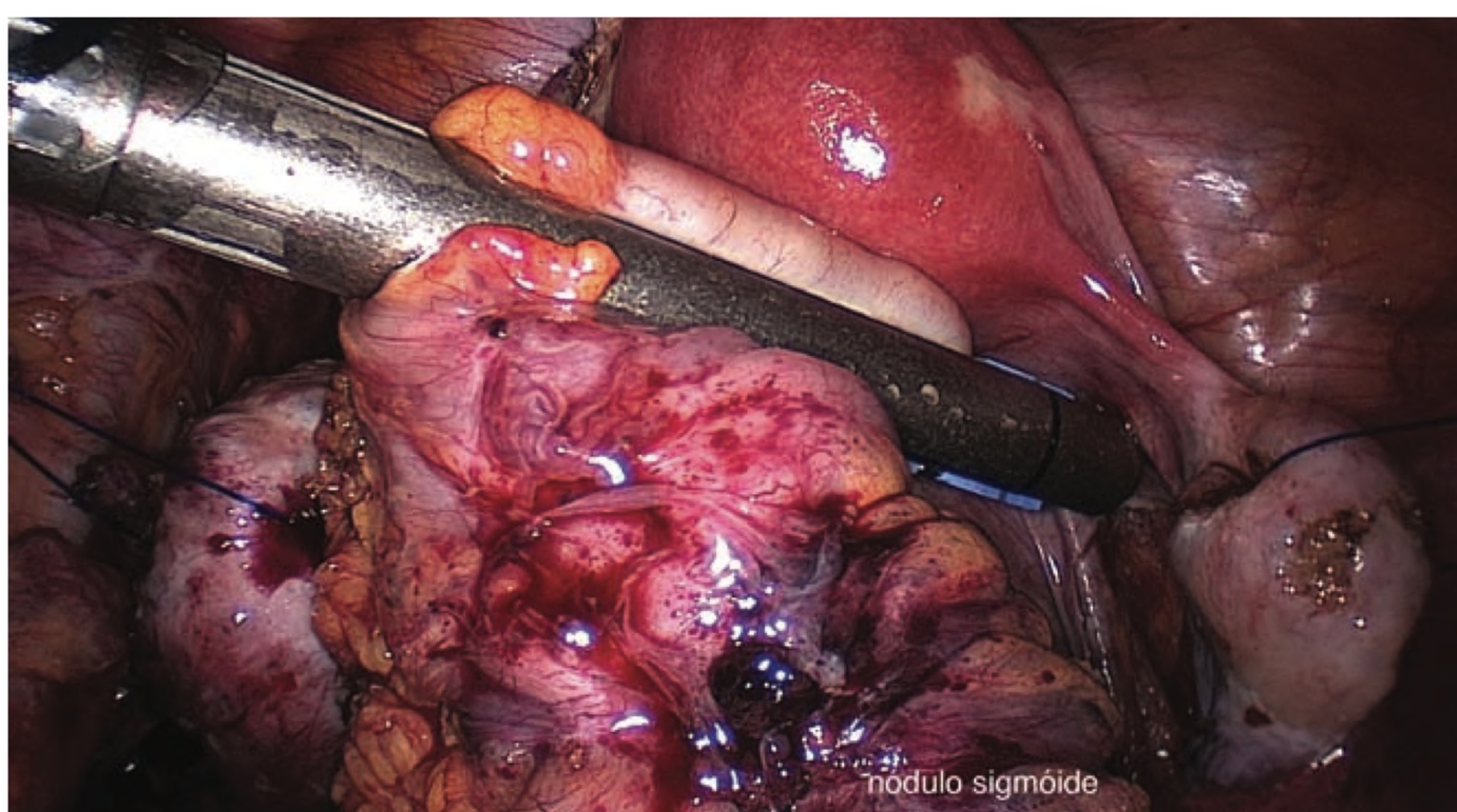


**FIGURA 19.10** Endometriose de plexo sacral: ressecção.

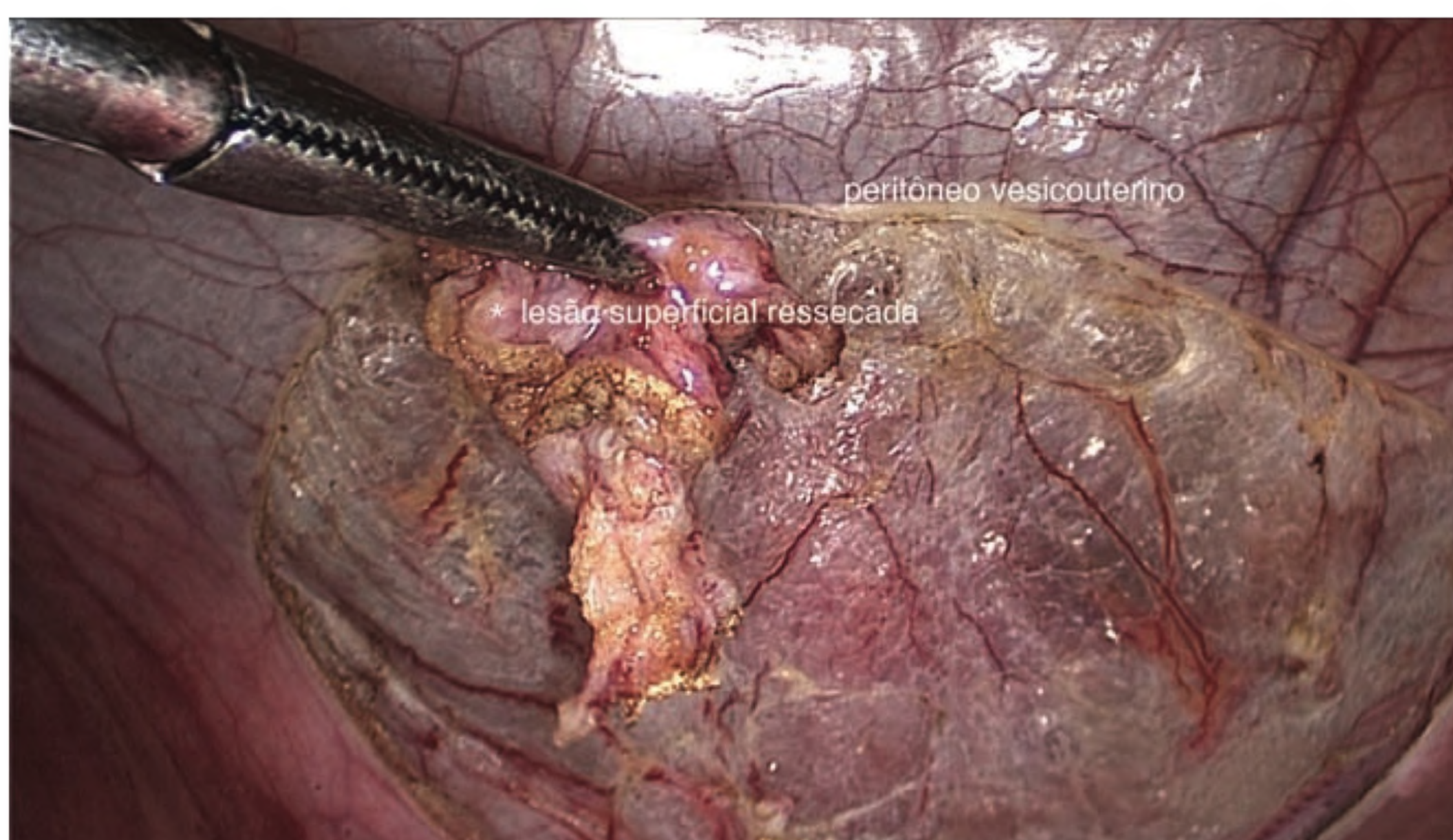




**FIGURA 19.11** Retossigmoidectomia vaginal assistida por laparoscopia.



**FIGURA 19.12** Ressecção Intestinal com grampeador linear.



**FIGURA 19.13** Exérese de lesão superficial.